LYMPHOSTASE DER LEBER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

GEORG SEIFERT
aus
BIRNGRÜTZ

BONN 1976

LYMPHOSTASE DER LEBER

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

GEORG SEIFERT

aus

BIRNGRÜTZ

BONN 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. T.S. Lie
2. Gutachter: Prof. Dr. H. Bechtelsheimer

Aus der Chirurgischen Klinik der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
Direktor: Prof. Dr. A. Gütgemann

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meiner Mutter

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523713_0041

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
	EINLEITUNG	8
A.	ALLGEMEINER TEIL	9
I.	Historischer Rückblick	9
II.	Allgemeine Anatomie des Lymphgefäßsystems	9
II.1.	Die Entstehung der Lymphgefäße	9
II.2.	Die Entwicklung der Lymphgefäße	10
II.3.	Aufbau des Lymphgefäßsystems	11
III.	Physiologie des Lymphgefäßsystems	13
III.1.	Die Entstehung der Lymphe	13
III.2.	Die Rolle der Diffusion	16
III.3.	Die Wirkung verschiedener Einflüsse auf die Bildung und Strömung der Lymphe	16
III.3.1.	Veränderung des Kapillardruckes	16
III.3.2.	Verringerung des kolloid-osmotischen Druckes	17
III.3.3.	Veränderung der Kapillarpermeabilität	18
III.3.4.	Veränderung der Kapillarendurchblutung	18
III.3.5.	Bedeutung des Sauerstoffmangels	19
III.3.6.	Die Bedeutung der Temperatur	19
III.3.7.	Die Bedeutung ionisierender Strahlung	20
III.3.8.	Die Bedeutung der Entzündung	20
III.3.9.	Morphologie der Gefäßpermeabilität	21

		Seite
III.4.	Die Rolle des Bindegewebes	22
III.4.1.	Struktur des Bindegewebes	22
III.4.2.	Die Bedeutung der Hyaluronidase	23
III.4.3.	Die Diffusion in der Grundsubstanz	23
III.5.	Transport durch die Gefäßwand	24
III.5.1.	Struktur der Lymphkapillarwand	24
III.5.2.	Die Veränderung der Lymphpermeabilität	24
III.5.3.	Die Schädigung der Membran	25
III.5.4.	Lymphe und interstitielle Flüssigkeit	26
III.5.5.	Die Bildung der Lymphe	27
III.5.6.	Eiweißdiffusion aus den Lymphgefäßen	28
III.5.7.	Lymphstauung und ihre Folgen	28
III.6.	Die Strömung der Lymphe	29
III.6.1.	Lymphströmung bei Säugern	29
III.6.2.	Innervation der Lymphgefäße	30
III.6.3.	Aktive Bewegungen der Lymphgefäße	31
III.6.4.	Lymphströmung und Proteintransport aus den Geweben	31
III.6.5.	Lymphaticovenöse Anastomosen	32
III.7.	Die Zusammensetzung der Lymphe	33
III.8.	Insuffizienz der Lymphströmung	35
III.8.1.	Die mechanische Insuffizienz	35
III.8.2.	Die dynamische Insuffizienz	36
III.8.3.	Die Sicherheitsventil-Insuffizienz	37

		Seite
B.	SPEZIELLER TEIL	38
I.	Topographie der Lymphgefäße der Leber	38
II.	Physiologie des Lymphgefäßsystems der Leber	40
II.1.	Lymphbildung in der Leber	40
II.2.	Zusammensetzung und Strömung der Lymphe in der Leber	41
III.	Pathologie des Lymphgefäßsystems in der Leber	41
III.1.	Die seröse Entzündung der Leber - Leberzirrhose	41
III.2.	Der Verschluß der Leberlymphgefäße	42
C.	EIGENE EXPERIMENTE	44
I.	Material und Methodik	44
II.	Ergebnisse	46
III.	Histologische Befunde	49
IV.	Diskussion	51
IV.1.	Leberenzyme	51
IV.2.	Leberhistologie	52
IV.3.	Serumlipide	54
V.	Zusammenfassung	55
D.	LITERATUR	57

EINLEITUNG

Das Leben ist im Laufe der Evolution im Wasser entstanden. Hieran zeigt sich die große Abhängigkeit von der Umgebung. Die höheren Organismen sind jedoch von ihrer äußeren Umwelt weitgehend unabhängig. Sie leben in einem "inneren Milieu" (CLAUDE BERNARD).
In diesem Milieu - einem dynamischen Gleichgewicht - laufen nahezu alle Stoffwechselreaktionen ab. Für die Stabilität des inneren Milieus ist der Blutkreislauf von entscheidender Bedeutung.
Die höher entwickelten Tiere besitzen jedoch neben dem Blutgefäßsystem noch ein zweites, beigeordnetes System, das Lymphgefäßsystem. Die Blutkapillaren filtrieren eine Flüssigkeit, die sich im Bindegewebe ausbreitet, und die durch die Permeabilität der Lymphkapillaren in das Lymphgefäßsystem gelangt. So ist die Lymphe "vom Blut ins Blut unterwegs" (DRINKER, YOFFEY 1941).

A. ALLGEMEINER TEIL

I. Historischer Rückblick

Schon im Altertum war die Existenz des Lymphgefäßsystems bekannt. HIPPOKRATES erwähnte Gefäße, die "weißes Blut" führen. Doch die Erkenntnis über den "Ductus lactei" gerieten in Vergessenheit und wurden erst im 17. Jh. von ASELLIUS wiederentdeckt. Aufgrund seiner Experimente erkannte jedoch erst RUDBECK (1650) das Lymphsystem in seiner Gesamtheit. Er war auch überzeugt davon, daß durch Verschluß der Lymphknoten verschiedene pathologische Zustände vor allem Ödeme und Ascites entständen (nach BARTELS 1909). Die neue Lehre, das Lymphsystem sei ein gesondert funktionierendes Flüssigkeittransportsystem, war lange Zeit heftig umstritten. Erst durch die Entdeckung der Quecksilbermethode durch NUCK (1692) konnte der Streit beigelegt werden. Diese neue Technik ermöglichte es, die Gefäße in ihrem Zusammenhang zu untersuchen, dennoch wußte man fast nichts über den Ursprung der Lymphgefäße, ihre Funktion und über die Lymphflüssigkeit selbst. Man nahm an, daß die Lymphe mittels einer direkten Verbindung (Vasa vasorum) aus den Blutgefäßen in die Lymphgefäße überträte.
In einer Reihe von Versuchen gelang es STARLING (1909), die verschiedenstan Behauptungen über die Lymphbildung zu widerlegen und die Rolle der Kapillarfiltration zu beweisen.

II. Allgemeine Anatomie des Lymphgefäßsystems

II.1. Die Entstehung der Lymphgefäße

In der Diskussion über die Entstehung des Lymphgefäßsystems standen sich in der Hauptsache zwei entgegengesetzte Auffassungen gegenüber:

1. Entwickeln sich die Lymphgefäße sekundär aus den Venen, (Zentrifugaltheorie, SABIN, RANVIER 1908)

2. oder entstehen sie durch Verschmelzung perivenöser Mesenchymspalten, die mit dem Venensystem nirgendwo in Verbindung stehen? (Zentripedaltheorie, HUNTINGTON, MC CLURE 1906/07)

Zwischen den Vertretern der verschiedenen Anschauungen entwickelte sich eine lebhafte Diskussion. Eine Einigung konnte bis heute - und zwar aus Gründen der Untersuchungsmethodik - nicht erzielt werden.
Für uns scheint - wie so oft - auch in diesem Fall die Wahrheit zwischen den Extremen zu liegen. Einerseits entstehen die Lymphgefäße, ähnlich wie die Blutgefäße, lokal aus einzelnen Mesenchymzellelementen, andererseits konnte KAMPMEIER (1931) nachweisen, daß z.B. der Ductus thoracicus aus einem Venengeflecht entsteht, das anfangs mit dem Venensystem zusammenhängt und blutgefüllt ist. Recht einheitlich dagegen ist die Vorstellung über die Entwicklung der Lymphgefäßklappen. Ähnlich den Venenklappen entstehen die Klappen des Ductus thoracicus durch Zellproliferation einer kreisförmigen Endothelfalte. Ein anderer Entwicklungstyp ist der, der durch Vereinigung von zwei Lymphgefäßen entsteht. An der Eintrittsstelle des kleinen Lymphgefäßes bilden sich Klappen, die in das Lumen des größeren Lymphgefäßes hineinreichen.
Ebenfalls weniger divergierend sind die Vorstellungen über die Entwicklung der Lymphknoten, die mit der Ausbildung eines Lymphgefäßplexus eingeleitet wird. Später entwickelt sich darin das Retikulum. Die Trabekeln gelten als Reste des hineingewachsenen Mesenchyms.

II.2. Die Entwicklung der Lymphgefäße

Phylogenetisch erscheinen die Lymphgefäße relativ spät, nämlich erst bei den Wirbeltieren. Das aus einem engen Röhrensystem bestehende Lymphgefäß finden wir tatsächlich nur bei Wirbeltieren höherer Ordnung, bei den Vögeln und Säugetieren. Natürlich gibt es zwischen den einzelnen Tierarten mehr oder minder große Unterschiede, und zwar vor allem hinsichtlich der Zahl

und Lage der Lymphknoten. Die Lymphherzen, die das Lymphgefäßsystem der Reptilien und Amphibien auszeichnen, sind bei den Wirbeltieren höherer Ordnung verschwunden. Der allgemeine Aufbau und Verlauf des Lymphgefäßsystems der Säuger ist im wesentlichen der gleiche wie beim Menschen.
Die Weiterentwicklung des Lymphgewebes bei den Säugern ist mit einiger Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, daß der immer differenzierter werdende Organismus zu seinen gesteigerten Leistungen (Wachstum, Gewebserneuerung) einen immer größeren Bedarf an wertvollen Eiweißstoffen und vor allem an Nucleinsäuren hat. Diese müssen von außen in den Organismus aufgenommen werden. Nucleinsäuren und große molekulare Stoffe verhalten sich jedoch wie Antigene, daher mußte sich ein immunisierendes Lymphgewebe (z.B. Peyersche Platten) entwickeln, das die zunächst fremden Stoffe für den Körper adaptiert und schädliche unter ihnen aussondert.

II.3. Aufbau des Lymphgefäßsystems

Lymphkapillaren:

Die Architektur der primären Lymphkapillarnetze richtet sich nach dem Aufbau der Parenchymzellen und dem Bindegewebsstroma der einzelnen Organe und ist durch die Entwicklung und Funktion derselben bestimmt (SHDANOW 1962). Die Lymphkapillaren sind allseitig von einem einschichtigen zusammenhängenden Epithelbelag begrenzt. Sie beginnen mit handschuhfingerartigen blinden Wurzeln oder bilden ein geschlossenes Netz. Das Lumen der Lymphkapillaren ist wesentlich größer und vielgestaltiger als das der Blutkapillaren. Als charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zu den Blutgefäßen gilt die fehlende oder unvollständige Basalmembran der Lymphkapillaren. Anstelle einer Basalmembran werden zahlreiche feine Filamente gefunden, die in das umgebende Bindegewebe hineinreichen, und damit eine Verankerung der Lymphkapillaren bewirken. Daraus erklärt sich, daß die Lymphkapillaren bei Ödemen, also erhöhtem Gewebsdruck, nicht zusammengedrückt werden, sondern offen bleiben. Infolge der außerordentlich großen Dehnbarkeit der Lymphkapillaren ist

ihre Weite schwer zu beurteilen und kaum von Blutkapillaren zu unterscheiden.
Nach den Untersuchungen von PFLEGER (1964) werden die postkapillaren Lymphgefäße von einer 15-50 u dicken bindegewebigen Hülle umgeben, die aus dichtgelagerten kollagenen Fasern besteht. Vereinzelt sind auch glatte Muskelzellen eingelagert. Die Elastica bildet ein zartes subendotheliales Gitter. Wie die Blutgefäße verfügen die Lymphgefäße über eine aus drei Schichten (Intima, Media, Adventitia) bestehende Wand. Unabhängig davon, ob die Wandung aus einem einfachen Endothelschlauch besteht oder mehrschichtig ist, bezeichnet man in der Regel den Beginn der Lymphgefäße erst mit dem Auftreten der ersten Klappe. Zwischen die zarten, jedoch dicht gelagerten kollagenen Fasern der Intima sind häufig längs verlaufende glatte Muskelfasern eingelagert. Die Gefäßwand ist von Endothelzellen ausgekleidet, deren spindelartige Kerne parallel zur Längsachse verlaufen. Die Basalmembranen sind in der Regel gut entwickelt (CASLEY-SMITH, 1961).
Die Media ist aus verschieden stark entwickelten, glatten Muskelbündeln aufgebaut. Die Lymphgefäßwand beim Hund enthält im Vergleich zu anderen Tieren verhältnismäßig wenig Muskelfasern (SHDANOW, 1962).
Die Adventitia der Lymphgefäße besteht aus lockerem kollagenem Bindegewebe, dessen Fasern das Gefäßrohr umspinnen und sich mit dem Bindegewebe der Umgebung verflechten. Das Lumen nur mäßig dilatierter Lymphgefäße zeigt eine charakteristische Kreuz-, Stern- oder Sichelform. Die Klappen entspringen dem Bindegewebspolster der Intima und sind beiderseits von Endothel bekleidete Bindegewebsmembranen (PFLEGER, 1964).
Aus den einzelnen Organen fließt die Lymphe gewöhnlich in mehreren, längs den Blutgefäßen verlaufenden Lymphgefäßen zu den entsprechenden regionären Lymphknoten. Sie durchqueren auf dem Wege zum Ductus thoracicus oft 8 - 10 Lymphknoten (MASCAGNISCHES GESETZ). Jedoch wurden auch Ausnahmen von dieser Regel bei Mensch und Tier beobachtet. Charakteristisch für die Lymphgefäße sind, neben großen Kaliberschwankungen, die in regelmäßigen Abständen erscheinenden Verengungen (Klappen-

bildungen) und Erweiterungen. Oft reihen sich die Klappen so dicht nebeneinander, daß das mit Lymphe gefüllte Gefäß eine perlkettenartige Form erhält. Nach BARTELS (1909) wird auch die zentripedale Strömungsrichtung durch die Klappen bestimmt. Bei großer Lymphstauung und Insuffizienz der Klappen ist jedoch eine Strömung in beiden Richtungen möglich. Ebenso lassen sich die Lymphgefäße einzelner Organe unter bestimmten Bedingungen retrograd injizieren. Die Beobachtung ist von großer Bedeutung unter dem Gesichtspunkt der retrograden Metastasierung maligner Tumoren. Die großen Lymphgefäße und der Ductus theracicus zeigen ebenfalls die Gliederung der Wand in drei Schichten. Die Bauelemente sind sowohl kollagenes als auch elastisches Gewebe und glatte Muskulatur, außerdem befinden sich hier Nervenfasern und Blutgefäße - vasa vasorum.

III. Physiologie des Lymphgefäßsystems

III.1. Die Entstehung der Lymphe

Bis Anfang dieses Jahrhunderts wurde allgemein angenommen, daß die Lymphgefäße mit den Arterien in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Erst MC. CALLUM (1902) konnte nachweisen, daß die Lymphkapillaren ein geschlossenes Röhrensystem bilden. Dieses Ergebnis zog neue Fragen nach sich: Wie gelangt die Flüssigkeit in die Lymphgefäße und welche Faktoren bewirken die Strömung der in die Lymphgefäße gelangten Flüssigkeit? Nach der Filtrationstheorie LUDWIGS (1858) besitzen die Blutkapillaren eine semipermeable Membran. Durch diese gelangt die Flüssigkeit mit Hilfe des in den Blutgefäßen herrschenden Druckes in die Bindegewebsspalten, um dort von den Lymphkapillaren resorbiert zu werden.
HEIDENHAIN (1891) stellt in seiner Kritik an Ludwig folgende Thesen auf:

1. Interstitielle Flüssigkeit und Lymphe sind identisch,
2. Blutkapillaren können keine Flüssigkeit resorbieren,

3. die Lymphe ist das Sekret der Kapillarwand und wird durch den Reiz gebildet, den die Stoffwechselprodukte der Gewebe auf das Kapillarenendothel ausüben.

STARLING und Mitarbeiter stellten in ihren Untersuchungen fest, daß auch Stoffe, die normale Bestandteile des Blutes sind, von den Blutkapillaren resorbiert werden. Aus der Beobachtung, daß eiweißhaltige Lösungen von den Blutkapillaren viel langsamer resorbiert werden, folgerte STARLING, daß die hochmolekulären, kolloiden Substanzen ausschließlich durch die Lymphgefäße resorbiert werden. Seine Beobachtungen über den Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarwand veröffentlichte er 1909 in einer ausführlichen Monographie.
Das Blutkapillarenendothel als semipermeable Membran erlaubt den Durchtritt von Wasser und Kristalloiden, nicht aber von Plasmaeiweißen. Im arteriellen Schenkel der Kapillaren findet infolge des hydrodynamischen Druckes eine Ultrafiltration statt; dieser wird am venösen Schenkel niedriger als der kolloidosmotische Druck der Serumproteine. Da die Kapillaren kein Eiweiß durchlassen, ist die Flüssigkeit in der Umgebung der Kapillaren praktisch proteinfrei, so daß der kolloidosmotische Druck als Resorptionskraft in Erscheinung tritt, am venösen Schenkel die Filtration aufhört und statt dessen eiweißfreie interstitielle Flüssigkeit in die Blutkapillaren rückresorbiert wird. Proteinhaltige Lösungen können jedoch nicht durch diesen Mechanismus resorbiert werden. Der Abtransport der Kolloide und korpuskulären Elemente ist daher die Aufgabe der Lymphgefäße. Unter normalen Verhältnissen befinden sich Filtrations- (Kapillardruck) und Resorptionskräfte (kolloidosmot. Druck) im dynamischen Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht kann jedoch sowohl durch Erhöhung des Filtrationsdruckes (venöse Stauung) als auch durch Senkung des kolloidosmotischen Druckes (Hypoproteinaemie) gestört werden. Das führt einerseits zur Steigerung der Lymphströmung, andererseits zur pathologischen Flüssigkeitsansammlung im Interstitium (Ödem).
Obwohl die STARLING'SCHE Hypothese am besten den Austausch von Flüssigkeit und gelösten Molekülen zwischen Kapillaren und

Interstitium erklärte, wurde sie dennoch lange Zeit abgelehnt. Erst LANDIS (1934) gelang es, die quantitativen Beweise zu liefern, d.h. den Filtrationsdruck in den Kapillaren und den kolloidosmot. Druck der Plasmaproteine exakt zu messen. Er nahm die Punktion mit dünnen Glaskapillaren vor und ermittelte im arteriellen Schenkel einen Wert von 32 mm Hg (42 cm H_2O) und im venösen Schenkel von 12 mm Hg (16 cm H_2O). Im Vergleich mit dem kolloidosmot. Druck von 30 - 38 cm H_2O sind diese Ergebnisse beweiskräftig für STARLINGS Hypothese, wonach am arteriellen Schenkel, wo der in den Kapillaren herrschende hydrodynamische Druck überwiegt, Flüssigkeit filtriert, dagegen an der venösen Seite, wo der hydrodynamische Druck geringer ist als der kolloidosmotische der Serumproteine, Flüssigkeit resorbiert wird.
Durch Untersuchungen am Froschmesenterium konnte LANDIS zeigen, daß die sich im Kapillargebiet abspielenden Filtrations- und Resorptionsprozesse von folgenden Faktoren bestimmt werden:

1. Von dem auf beiden Seiten der Kapillarwand herrschenden hydrostatischen Druck,
2. vom kolloidosmotischen Druck des Plasmas und der Gewebsflüssigkeit,
3. von der Eigenschaft des Filters, d.h. der Kapillarwand.

Weitere Faktoren (z.B. interstitieller Druck) können zwar nicht vernachlässigt werden, sie sind jedoch unter normalen Bedingungen relativ unbedeutend. LANDIS bestimmte auch die Korrelation zwischen hydrostatischem Druck und Filtration in den Kapillaren. Danach besteht ein direktes Verhältnis zwischen der Differenz des hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckes (effektiver Filtrationsdruck) und der Menge der aus den Kapillaren filtrierten, bzw. in die Kapillaren resorbierten Flüssigkeit. Die Druckverhältnisse in ruhenden Kapillaren konnte LANDIS ebenfalls messen, jedoch kann der Kapillardruck weitgehend von der Aktivität beeinflußt werden. Diese wiederum kann von komplizierten neuralen und humoralen Mechanismen reguliert werden. Letzten Endes hängt es von der Vasoregulation ab, ob in einem gewissen Gebiet in einem bestimmten Augenblick in den Kapillaren die Filtration die Resorption überwiegt.

III.2. Die Rolle der Diffusion

Beobachtungen über die Kapillarpermealität haben gezeigt, daß die Austauschvorgänge durch die Kapillarwand nicht allein durch Filtration und Resorption erklärt werden können. Die Bedeutung der Diffusion wird von vielen Untersuchern betont, denn der Austausch der am Stoffwechsel teilnehmenden Substanzen geschieht hauptsächlich durch Diffusion, die von der Flüssigkeitswanderung durch die Kapillarmembran praktisch unabhängig ist. Wird eine Substanz von den Zellen aufgenommen, gespeichert oder abgebaut, so vermindert sich ihre Konzentration in der interstitiellen Flüssigkeit in der Umgebung: Es entsteht ein osmotisches Gefälle. Aufgrund der osmotischen Druckdifferenzen kann unabhängig von der Flüssigkeitsströmung eine Substanz z.B. Glucose aus den Kapillaren ins Interstitium diffundieren, und zwar mit einer Geschwindigkeit, die in umgekehrter Proportion zur Molekülgröße steht. Dieses Verhalten läßt sich nicht mit einer Filtration durch die Kapillarwand erklären, eher mit einer Diffusion durch eine poröse Membran.

III.3. Die Wirkung verschiedener Einflüsse auf die Bildung und Strömung der Lymphe

III.3.1. Veränderung des Kapillardruckes

Kommt es im Kapillargebiet zum Überwiegen der Filtrationskräfte gegenüber den Resorptionskräften, dann ist es die Funktion der Lymphgefäße, das Gleichgewicht zwischen der aus der Blutbahn austretenden und dorthin zurückgeführten Flüssigkeit wiederherzustellen. Die Aufgabe kann von dem Lymphgefäß in der Regel auch gelöst werden. Welche Auswirkung hat nun eine Störung dieses Gleichgewichtes auf die Lymphproduktion und Lymphströmung? Schon LUDWIG (1858) konnte nachweisen, daß nach einem Verschluß der peripheren Venen der Kapillardruck, und damit die Lymphströmung aus dem entsprechenden Gebiet stark ansteigt. SZABO et al. (1955) stellten eine lineare Korrelation zwischen der Lymphströmung und der Erhöhung des Venendruckes fest. Auch STARLING

vermutete, daß zwischen Kapillardruck und Lymphbildung eine Korrelation besteht, aber erst 1937 brachte KÖNIGES (nach RUSZNYAK, FÖLDI, SZABO, 1969) den direkten Beweis, daß die Lymphströmung durch eine Zunahme des Kapillardruckes erhöht wird.

III.3.2. Verringerung des kolloid-osmotischen Druckes

Eine Verminderung des onkotischen Druckes der Plasmaproteine bedeutet nach STARLING eine Zunahme des effektiven Filtrationsdruckes, und damit auch der Kapillarfiltration. Die Filtrationszunahme verursacht eine vermehrte Lymphbildung und -strömung. Versuche, bei denen durch Plasmophorese eine akute Hypoproteinaemie erzeugt wurde, zeigten (nach RUSZNYAK, FÖLDI, SZABO) einen prall gefüllten Ductus thoracicus und gesteigerten Lymphfluß. Dabei wird durch das Lymphgefäßsystem nicht nur mehr Flüssigkeit, sondern auch mehr Eiweiß transportiert. Die Gesamtmenge des während der gleichen Zeiteinheit durch die Lymphgefäße transportierten Plasmaproteins war bei hypoproteinaemischen Tieren 2,5 mal größer als bei gesunden. Die Strömung in den peripheren Lymphgefäßen nimmt nach SZABO noch stärker zu als im Ductus thoracicus (z.B. cervikale Lymphe 12 mal höher). Es ist der gesteigerten Lymphströmung zu verdanken, daß bei Hypoproteinaemie, ebenso wie bei venöser Stauung nicht sofort ein Ödem erscheint. Vielmehr entsteht ein neuer Gleichgewichtszustand, wobei sich der Eiweißgehalt des Blutplasmas über eine kürzere oder längere Zeit auf einem niedrigeren Niveau stabilisiert. Die Transportkapazität des Lymphgefäßsystems ist jedoch begrenzt, wird sie überschritten, so kann der Filtratüberschuß nicht mehr vollständig in die Blutbahn zurückgeführt werden. Es entsteht eine dynamische Insuffizienz der Lymphströmung, welche eine Flüssigkeitsansammlung in den Geweben verursacht.

III.3.3. Veränderung der Kapillarpermeabilität

Der Austausch von Flüssigkeit und gelösten Stoffen hängt nicht nur von hydrostatischen und onkotischen Druckverhältnissen innerhalb und außerhalb der Blutkapillaren, sondern auch von der Struktur der Kapillarmembran ab. Die Wirkungen einer schweren Kapillarläsion sind demgemäß laut LANDIS (1934):

1. Erhöhte Filtration,
2. verminderter effektiver kolloid-osmotischer Druck der Plasmaproteine,
3. Aufhören der Absorption,
4. Unterbrechung der Blutströmung infolge Stase in den Kapillaren.

Ein komplizierter Mechanismus wirkt jedoch auf die Kapillaren und auf die gesamte Mikrozirkulation, der den Austritt von Flüssigkeit und Plasmaproteinen sowie der Lymphströmung in fast unberechenbarer Weise beeinflussen kann.

III.3.4. Veränderung der Kapillarendurchblutung

In einer Reihe von Versuchen konnte man zeigen, daß die Stoffe, die eine Reizung des Sympathicus oder andere Abschnitte des vegetativen Nervensystems bewirken, die Lymphströmung nicht durch eine Veränderung der Kapillarpermeabilität beeinflussen, sondern durch Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse, z.B. nimmt die Lymphbildung und -strömung bei Gabe von Acetylcholin stark zu. Die Ursache liegt in einer Erweiterung der Kapillaren und Präkapillaren sowie in einer Erhöhung des Kapillardruckes. Sie ist also durch hämodynamische Fakten zu erklären.
Faktoren, die Permeabilitätsveränderungen hervorrufen, können ebenfalls Veränderungen der Hämodynamik im Kapillargebiet hervorrufen. So wird oft exogenen und endogenen Substanzen eine Wirkung auf die Kapillarpermeabilität zugeschrieben, obwohl sie nur die Druckverhältnisse innerhalb der Kapillaren und dadurch die Kapillarfiltration und Lymphströmung beeinflussen.

III.3.5. Bedeutung des Sauerstoffmangels

Eine kurzdauernde bzw. leichte Hypoxie verändert im allgemeinen nicht die Kapillarpermeabilität.
Nach einer zweistündigen Unterbrechung der Blutströmung entwickelte sich jedoch am Kaninchenohr, nach Wiederherstellung der Durchblutung, recht bald ein Ödem. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine Erhöhung der Membranpermeabilität, denn in der Ödemflüssigkeit, die nach mehrstündiger Ischämie gewonnen wurde, war die Proteinkonzentration sehr hoch. Bei einer 5-7 stündigen Ischämie des Beines entsteht bei Hunden nach der Lockerung der Abschnürung ein massives Ödem (GREEN et al. 1944). Die Ursache für dieses Ödem soll keine mechanische Gefäßverletzung, sondern eine Zunahme der Kapillarpermeabilität infolge der langdauernden Ischämie sein.

III.3.6. Die Bedeutung der Temperatur

Die Filtration durch eine poröse Membran ist von der Viskosität der Flüssigkeit, und diese wiederum von der Temperatur abhängig; daher muß eine Veränderung der Temperatur schon aus diesem Grunde die Kapillarfiltration beeinflussen. Bei Temperaturen über 35° C ist die aktuelle Zunahme der Filtration jedoch bedeutend größer als sie aufgrund der Viskositätsveränderung berechnet werden kann. Eine Erhöhung der Temperatur, d.h. Erwärmung des ganzen Körpers, vermehrt auch die Lymphströmung (MC CARRELL 1940). Das Eintauchen des Beines für zwei Minuten in kochendes Wasser verursachte bei Hunden eine starke Strömungszunahme im Lymphgefäß der Extremität. Die Zunahme der Kapillarpermeabilität bei Hitzeschäden wird auch durch den hohen Eiweißgehalt der Lymphe aus dem geschädigten Gebiet bewiesen (DRINKER, YOFFEY, 1941). Die Siebfunktion der Gefäßmembran bleibt zwar erhalten, doch ist die Wirksamkeit des Siebes vermindert, denn erstens sind die Lymphkonzentrationen aller Proteinfraktionen erhöht, und zweitens ist die Konzentrationszunahme bei den größeren Proteinmolekülen bedeutender als bei den kleineren.

Kapillarpermeabilität wird auch durch tiefe Temperaturen oder Unterkühlung verändert. ROSENFELD et al. (1949) beobachteten nach Erfrierung in der Pfote des Hundes eine starke Zunahme des Lymphflusses, dessen Maximum mit dem des Ödems zusammenfiel. Bei Erfrierungen steigt der Eiweißgehalt der Lymphe ebenso stark wie bei Verbrennungen.

III.3.7. Die Bedeutung ionisierender Strahlung

Im bestrahlten Gebiet erweitern sich die Kapillaren, und intravenös verabreichte kolloidale Stoffe erscheinen schneller im betreffenden Hautgebiet - zumindest kurz nach der Bestrahlung. Die Lymphströmung, der Proteingehalt der Lymphe, ebenso wie der des Blutserums ist vermindert. Zwar sprechen die Ergebnisse nicht für eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität, doch hat wohl die Verletzbarkeit und Brüchigkeit der Kapillaren zugenommen. Bekanntlich entstehen bei Strahlenkrankheiten sehr leicht Blutungen in der Haut oder auch in anderen Geweben. In den Versuchen von SZABO et al. (1967) war die Lymphe bei vier von sieben bestrahlten Hunden blutig.

III.3.8. Die Bedeutung der Entzündung

Die erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand bei Entzündungsprozessen wurde schon von COHNHEIM (1867) beschrieben. Endogene Substanzen mit großer permeabilitätserhöhender Fähigkeit sind Amine (Histamin und 5 Hydroxytryptamin) und Proteasen (Plasmin, Bradykinin).
Über die Wirkung der verschiedenen Permeabilitätsfaktoren auf die Lymphbildung und Lymphströmung ist noch nichts Näheres bekannt. Eine Permeabilitätswirkung wird auch der Hyaluronidase zugeschrieben, die bekanntlich die Mukopolysaccharide der Grundsubstanz depolymerisiert. SZABO konnte nach einer intravenösen Injektion von Hyaluronidase bei 18 Hunden Zunahme der Lymphströmung in allen untersuchten Gebieten feststellen. Der Austritt von Flüssigkeit und Protein aus der Blutbahn spricht

für eine Zunahme der Kapillarpermeabilität. Eine permeabilitätsvermindernde Wirkung wird neben dem Calziumion vor allem den Hormonen der Nebennierenrinde zugeschrieben, die als eigentliche Regler der Kapillarpermeabilität gelten. Den Glucokorticoiden wird eine allgemein entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben.

III.3.9. Morphologie der Gefäßpermeabilität

Die Mikrozirkulation und die Struktur des Kapillarendothels in den einzelnen Geweben ist recht verschieden. Demgemäß geben die Untersuchungen über die Kapillarpermeabilität nur über das Endergebnis eines komplexen Prozesses Aufschluß, dessen morphologische Basis auch unter normalen Bedingungen noch ungenügend erforscht ist.
MAJNO et al. (1961) zeigten, daß es tatsächlich die kleinen Venen sind, bei denen durch Einwirkung von Histamin und Serotonin Endothelverletzungen entstehen. Lokale Hitzeschäden, organische Lösungsmittel, Säuren etc. können die Gefäßwand direkt schädigen und Kapillarläsionen verursachen. Bei den Veränderungen, die durch diese Agenzien verursacht wurden, konnte ein zentrales Gebiet beobachtet werden, in dem Kapillaren und alle übrigen Gefäße geschädigt waren (direkt), und ringsherum eine Zone der Venenschädigung, die der sekundären Freisetzung von Permeabilitätsfaktoren z.B. Histamin zugeschrieben wurde (indirekt). Dabei wurde festgestellt, daß in der Frühphase eine Endothelverletzung in der Wand der Venulae entsteht, in der Spätphase jedoch die Läsion in den Kapillaren lokalisiert ist.

III.4. Die Rolle des Bindegewebes

III.4.1. Struktur des Bindegewebes

Nach GRAU (1972) stehen das Bindegewebe (das als eine flüssige Matrix verschiedener Konsistenz betrachtet werden kann) und das Lymphgefäßsystem in enger Beziehung miteinander. Die Zusammensetzung der Lymphe ist der interstitiellen Flüssigkeit sehr ähnlich und wird deshalb als ein Teil der extrazellulären Flüssigkeit betrachtet. Die Gewebsflüssigkeit bildet einen beträchtlichen Teil der gesamten Körpermasse. Der Wassergehalt der einzelnen Gewebe ist recht unterschiedlich. In intra- und extrazellulärer Flüssigkeit vollziehen sich alle Stoffwechselprozesse des Organismus. Die konstante Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit ist die Voraussetzung für eine ungestörte Zellfunktion. Blutplasma und Lymphe als mobile Bestandteile der extrazellulären Flüssigkeit schaffen durch Abtransport der im Metabolismus verbrauchten Stoffe und durch deren Ersatz diese Voraussetzung. Die einzelnen Phasen der extrazellulären Flüssigkeit unterscheiden sich in der Hauptsache durch ihren Proteingehalt. Während der Eiweißgehalt von Plasma und Lymphe gut bekannt ist, läßt sich die Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit nur schwierig (indirekt) bestimmen. Es ist leicht vorstellbar, daß die Proteinmengen in der interstitiellen Flüssigkeit nicht gleichmäßig verteilt sind, sondern je nach Permeabilität der Blutkapillaren schwanken. Untersuchungen von SZABO (1967) sprechen dafür, daß die Reihenfolge der Konzentrationswerte in der interstitiellen Flüssigkeit die gleiche ist, wie die aus den verschiedenen Geweben stammende Lymphe (Leber, Niere, Darm ...). Die interstitielle Flüssigkeit zirkuliert im lockeren gallertartigen Bindegewebe durch die ganze Grundsubstanz und umfließt gleichermaßen alle Zellen, so daß die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels gesichert ist.

III.4.2. Die Bedeutung der Hyaluronidase

Kristalloide und Kolloidmoleküle diffundieren nicht in präformierten, wassergefüllten Gewebsspalten, sondern in der Grundsubstanz, einer Kolloidlösung im Gelzustand. Die Diffusion muß also im Vergleich mit der freien Diffusion im Wasser bedeutend behindert sein. Die Hyaluronidase nun vermindert die Viskosität der kolloidalen Matrix der Grundsubstanz, indem das Enzym die hochmolekulären Mukopolysaccheride depolymerisiert, und sie aus dem Gelzustand in einen flüssigen Zustand überführt. Dadurch wird die Diffusion im Gewebe erleichtert.

III.4.3. Die Diffusion in der Grundsubstanz

Eine Auflockerung und Strukturveränderung der Grundsubstanz kann auch ohne Hyaluriondase entstehen, und falls eine Substanz die Diffusion beschleunigt, muß dieses nicht unbedingt auf ihre Wirkung zurückgeführt werden. Andere Stoffe, z.B. Azoproteine, Vitamin C, Histamin, haben diffusionsfördernde Wirkungen, indem sie die Bindegewebspermeabilität erhöhen. Die Permeabilität der Grundsubstanz ist bei der Blut- und Lymphzirkulation ein wesentlicher Faktor, denn Wasser und gelöste Stoffe, die aus Blutkapillaren austreten, müssen durch die Grundsubstanz des Bindegewebes diffundieren, um von den Lymphkapillaren abtransportiert werden zu können. Die Diffusion hängt aber vor allem von der Struktur der Grundsubstanz und dem Zustand ihrer Kolloide ab. Daher erleichtern alle Faktoren, die die Mukopolysaccharide der Grundsubstanz depolymerisieren, d.h. einen flüssigen Zustand herstellen, die Diffusion. Gehemmt dagegen wird die Diffusion bei Gewebsschädigung durch Gerinnung der Plasmaproteine (Fibrinbildung) in der Gewebsflüssigkeit und wahrscheinlich durch Störung des Gewebestoffwechsels.

III.5. Transport durch die Gefäßwand

III.5.1. Struktur der Lymphkapillarwand

Bisher wurde der Weg des Wassers und der gelösten Teilchen bis zum Erreichen der Lymphgefäßwand beschrieben. Im nächsten Schritt ist nun zu zeigen, wie diese Stoffe durch die Wand der Lymphkapillaren in das Lymphgefäßsystem gelangen und dort verbleiben, denn es ist doch erstaunlich, daß große kolloidale Moleküle durch die Endothelschicht der Lymphkapillaren zwar in das Gefäßlumen eindringen, nicht aber ebenso leicht wieder ins Interstitium austreten. Wie wir schon erwähnten, muß die Permeabilität der Lymphkapillaren größer sein als die der Blutkapillaren, da die interzellulären Verbindungen weiter sind, sich leichter öffnen lassen und die Basalmembran nur spärlich entwickelt ist. Schon Muskelaktivität genügt, um die Funktionen der Lymphkapillaren zu öffnen, was bei den Blutkapillaren nicht der Fall ist. Unter gewissen funktionellen Zuständen (Druckveränderung, Gefäßerweiterung) können die Endothelzellen auseinanderrücken, und damit den Eintritt von größeren Partikeln erlauben. Außerdem können große Moleküle - wie bei den Blutkapillaren - die Endothelzelle selbst passieren. CASLEY-SMITH (1965) konnte beobachten, daß größere Partikel vorwiegend die offenen Zellverbindungen passieren, während Wasser, Ionen und die kleinen Moleküle das Lymphkapillarendothel durchdringen.

III.5.2. Die Veränderung der Lymphpermeabilität

Faktoren, die die Diffusion im Bindegewebe und das Vordringen der Partikel bis an die äußere Wand der Lymphkapillaren beeinflussen, legten die Vermutung nahe, daß sie auch auf den Durchgang durch die Lymphkapillarwand und den lymphostatischen Abtransport dieser Stoffe einen bestimmten Einfluß haben müßten. FÖLDI et al. (1972) injizierten Stoffe verschiedenen Molekulargewichtes (MG) (Inulin-Anthraxkeime) in die Hinterpfote von Hunden und untersuchten ihr Erscheinen in der Beinlymphe. Die

Konzentration von Inulin in der Beinlymphe erreichte 61 % der Konzentration der injizierten Flüssigkeit, jene der Anthraxkeime demgegenüber nur 0,1 %. Diese Beobachtung zeigt, daß die Teilchengröße den Transfer in das Gefäßlumen deutlich beeinflußt. Bei Zusatz von Hyaluronidase zur Injektionslösung zeigte sich eine signifikante Steigerung, die um so stärker war, je größer das MG des injizierten Stoffes war. Die Keimzahl erreichte in der Lymphe das 60 bis 100-fache der Werte, die ohne Hyaluronidase beobachtet wurden. Daraus läßt sich schließen, daß Faktoren, die die Diffusion im Bindegewebe (Hyaluronidase) fördern, ebenfalls den Transfer durch die Lymphkapillarmembran beeinflussen.

III.5.3. Die Schädigung der Membran

Die Endothelmembran der Lymphkapillaren (wie auch der Blutkapillaren) scheint gegenüber anoxischen Schädigungen recht resistent zu sein. Nach 5-stündiger Unterbrechung des Blutstromes im Bein beobachteten SZABO et al. (1955) im schwergeschädigten, anoxischen Gebiet keine Erhöhung der Farbstoffkonzentration. Extrem schwere Läsionen jedoch zeigten deutliche Wirkung auf die Permeabilität der Lymphkapillaren. So konnten HUDACK und MC MASTERS (1932) durch lokale Hitzeeinwirkung eine bedeutende Permeabilitätserhöhung der Hautlymphgefäße am Ohr der Maus und am Unterarm des Menschen beobachten. In den geschädigten Gebieten trat der injizierte Farbstoff schneller und reichlicher aus und färbte die Umgebung viel intensiver. In elektronenoptischen Untersuchungen gelang es CASLEY-SMITH (1965) nachzuweisen, daß schon relativ milde lokale Reize und Schädigungen eine deutliche Veränderung der Struktur und Funktion des Lymphkapillarendothels verursachen. Eine Stunde nach dem Hitzeschaden entstand ein lokales Ödem, und in der Endothelmembran wurden sehr viele Verbindungen beobachtet. Die große Zunahme der Permeabilität nach verschiedenen Schädigungen wird hauptsächlich durch die Eröffnung vieler interzellulärer Junktionen verursacht. Nach CASLEY-SMITH kommt es z.B. beim Ödem zur Eröffnung der endothelialen Zellverbindungen einfach durch Erweiterung der Lymphkapillaren. Schon PULLINGER

und FLOREY zeigten 1935, daß bei einer Ödementwicklung die Fasern, die an den Lymphgefäßen verankert sind, die Gefäße auseinanderziehen. Die Lymphkapillaren werden durch den erhöhten Gewebsdruck also nicht zusammengedrückt, sondern offengehalten. Das Fehlen der Adhäsionsplatten und der Basalmembran gibt dem lymphatischen Endothel größere Bewegungsfreiheit und kann laut CASLEY-SMITH die Ursache dafür sein, daß durch Bewegung und leichte Reize die Junktionen der Lymphkapillaren geöffnet werden, die der Blutkapillaren jedoch geschlossen bleiben.

III.5.4. Lymphe und interstitielle Flüssigkeit

Lymphe und interstitielle Flüssigkeit sind durch die Endothelmembran der Lymphkapillaren voneinander getrennt. Der Durchtritt einzelner Stoffe in das Lumen wird von der Kapillarmembran in verschiedenem Maße limitiert. Daraus folgt, daß in der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit und der Lymphe, besonders in ihrem Gehalt an größeren Molekülen (Proteine) gewisse Unterschiede bestehen können. Sie sind also nicht identisch. Dies zeigte sich auch an den unterschiedlichen Färbungseigenschaften der Lymphe (dunkler) und der Gewebsflüssigkeit (heller, weniger Eiweiß). Die Struktur der Lymphgefäße ermöglicht zwar den Abtransport des Flüssigkeitsüberschusses von seiner Bildungsstätte, doch tritt ein Teil der Flüssigkeit schon wieder aus den Lymphbahnen aus, bzw. erreicht das Blutgefäßsystem noch bevor sie über den Ductus thoracicus in die Halsvene zurückgeführt wird. Die Lymphe wird auf ihrem Weg von den Lymphkapillaren in den Ductus thoracicus gleichsam konzentriert, indem die Wand der Lymphkapillaren den Durchtritt großer Moleküle stärker beschränkt, als den von Wasser und Kristalloiden.
SZABO (1967) injizierte 2 fluoreszierende Farbstoffe (Thizianrot an Protein gebunden, Akridinorange nicht an Protein gebunden). Zuerst fluoreszierten die ableitenden Lymphgefäße rötlich-braun. Nach einigen Minuten erschien jedoch in der Umgebung der Gefäße eine ständig zunehmende gelbliche Fluoreszenz, als Zeichen dafür, daß Akridinorange allein aus dem Lymphgefäß austritt, während das an Eiweiß gebundene Thizianrot auch nach längerer

Zeit innerhalb des Gefäßes verbleibt. Auch MAYERSON et al. (1962) stellten fest, daß alle in die Lymphgefäße eingeführten Makromoleküle bis zum Dextran (MG 2300) die Lymphgefäße nicht mehr verließen.

III.5.5. Die Bildung der Lymphe

In den Geweben unbeweglicher Extremitäten wird normalerweise praktisch keine Lymphe gebildet. Kommt es nun aus irgendeinem Grund (Druckerhöhung) zu einer Erhöhung des Wassergehaltes im Interstitium (Ödem), so ziehen die kollagenen Fasern, welche die Lymphkapillarzellen im Bindegewebe verankern, diese auseinander. Auf diese Weise kann die interstitielle Flüssigkeit sowie korpuskuläre Elemente, die zugleich die Junktionen weit offen halten, in das Lumen der Lymphgefäße einströmen. Direkte elektronenoptische Beobachtungen von CASLEY-SMITH (1965) zeigten, daß in den Zwerchfellakunen und den aktiven Muskelgebieten die Zellränder der Endothelzellen sich nicht nur trennen, sondern sich auch überdecken. Bei Kontraktion des Zwerchfells drückt der Gefäßinhalt die Zellen zusammen, so daß die Öffnungen für große Moleküle und Partikel verschlossen sind. Ein Ausströmen der Lymphe ist deshalb unmöglich, und sie wird so innerhalb der Gefäße in Richtung der Kollektoren gedrängt. Entspannt sich das Zwerchfell wieder, vermindert sich der intralymphatische Druck, wobei ein Rückstrom der Lymphe aus den Kollektoren in die Kapillaren infolge der Anwesenheit von Klappen nicht möglich ist. Die Verbindungen (inlet valves) aber öffnen sich wieder, und Flüssigkeit sowie Material strömen erneut in die Kapillaren ein. Wie aber gezeigt wurde, sind geschlossene Zellverbindungen (exit valves) für größere Moleküle impermeabel, jedoch nicht für Wasser und Kristalloide. Die Druckerhöhung innerhalb der Lymphkapillaren, die die Eintrittsventile schließen, drängt auch gleichzeitig durch die zonulae occludentes Wasser und kleine Moleküle aus dem Kapillarlumen hinaus. Dadurch, daß Lymphwasser die Lymphgefäße teilweise wieder verläßt, während die Eiweißkörper innerhalb der Lymphkapillaren zurückbleiben,

kommt es zu einer Konzentrierung der Lymphe gegenüber der interstitiellen Flüssigkeit.

III.5.6. Eiweißdiffusion aus den Lymphgefäßen

Protein, wenn es einmal die größeren Kollektoren erreicht hat, wird im Lymphgefäßsystem weitertransportiert und gelangt durch den Ductus thoracicus zurück in den Blutkreislauf. Doch kann sich Lymphe oder Chylus in gewissen pathologischen Zuständen im Gewebe ansammeln. Ursache ist meist eine Verletzung des Ductus thoracicus oder der Verschluß eines größeren Lymphgefäßes durch einen komprimierenden Tumor. Aus den erweiterten Gefäßen tritt eiweißreiche Flüssigkeit in das umgebende Gewebe. Bei länger anhaltender Insuffizienz der Lymphströmung kommt es zu fibrotisch-sklerotischen Umwandlung des eiweißreichen Ödems.

III.5.7. Lymphstauung und ihre Folgen

Ein Abflußhindernis innerhalb des Lymphgefäßsystems führt zur Bildung eines eiweißreichen Ödems und sekundären Veränderungen im Bindegewebe. Schwere Schädigungen im Enzymsystem der Parenchymzellen gelten als weitere Folgen einer Lymphstauung. Es kommt zu Fetteinlagerung in den Zellen aufgrund einer Störung des Mitochondrienapparates und des oxydativen Systems. Das Ödem verlängert den Diffusionsweg von den Blutkapillaren zu den Parenchymzellen und erschwert somit die Zellatmung. Andererseits lassen sich Veränderungen der Lipoproteinstruktur der Zellmembran feststellen, die ebenfalls die Oxydationsprozesse beeinträchtigen. Ferner kann eine gesteigerte Proteinablagerung im Gewebe auch zur Anhäufung eiweißgebundener toxischer Substanzen führen, die weiter zur Zellschädigung beitragen.

III.6. Die Strömung der Lymphe

Im Blutkreislauf ist in das Gefäßsystem eine Pumpe eingeschaltet, die das Blut im großen und kleinen Kreislauf vorwärtstreibt. Die kinetische Energie des Herzens wirkt im ganzen System. Im Lymphgefäßsystem der Säuger aber ist keine Druckpumpe vorhanden; keine "vis a tergo", die die Lymphe im ganzen Gefäßsystem vorwärtsbefördert. Die niederen Wirbeltiere dagegen haben eine spezifische Einrichtung zur Aufrechterhaltung der Lymphströmung, die sogenannten Lymphherzen. In Froschversuchen zeigte sich, daß die Destruktion der Lymphherzen die normale Zirkulation der Plasma- und Gewebsflüssigkeit lahmlegt. Infolge der Unmöglichkeit der Flüssigkeitsrückkehr in das Blutgefäßsystem entsteht ein schockähnlicher Zustand. Die Hypovolämie führt zur Senkung des Arteriendruckes und zu Störungen in der Kapillardurchblutung. Die Harnausscheidung ist bedeutend vermindert. Es werden sogar in der Zusammensetzung der Gewebe Veränderungen gefunden. So verlieren Muskeln z.B. Kalium und nehmen Wasser auf. Das Lymphvolumen nimmt zu, denn die aus dem Blutkreislauf ausgetretene Plasmaflüssigkeit wird in den Lymphsäcken und Lymphgefäßen retiniert.

III.6.1. Lymphströmung bei Säugern

Die Strömung der Lymphe hängt auch von der Lymphproduktion ab. Die Flüssigkeit, die in die Lymphkapillaren einströmt, kann nämlich eine Druckwirkung ausüben. Als Beweis dafür gilt, daß sich die ableitenden Lymphgefäße nach einer Ligatur rasch füllen und erweitern. Andererseits zeigten DRINKER et YOFFEY (1941), daß in den Lymphgefäßen der Extremitäten im Ruhezustand keine oder nur wenig Lymphe fließt. Dennoch kann die vollkommene Immobilisation eines Gliedmaßes zur Ödembildung führen. Es wird also auch in Ruhe Lymphe produziert. Wird eine Extremität passiv bewegt, so entströmt ihren Lymphgefäßen sofort Lymphe. Die Bewegung spielt nicht nur bei der Bildung der Lymphe, sondern auch bei ihrer Fortbewegung eine große Rolle, ja sie kann sogar als der eigentliche Motor der Lymphströmung gelten. Bewegung

fördert die Entleerung der Lymphgefäße und die Strömung der Lymphe, indem die umgebenden Gewebe die Lymphgefäße zusammendrücken und so die Lymphe weiterpressen. Bei aktiver Bewegung nimmt die Durchblutung zu, und so erhöht sich infolge der Veränderung der kapillaren Hämodynamik auch die Filtration aus den Blutkapillaren, und damit die Produktion der Lymphe. CASLEY-SMITH (1965) konnte durch direkte elektronenoptische Beobachtungen beweisen, daß bei Muskelaktivität die Relaxation der Muskelfasern zur Öffnung der interzellulären Junktionen im Lymphkapillarendothel führt, die Kontraktion zu ihrer Schließung. Die gleichzeitige Zunahme des intrakapillaren Druckes führt dann zur Strömung der Lymphe in Richtung Lymphkollektoren (Druck-Saugpumpe). Verschiedene exogene Kräfte spielen bei der Aufrechterhaltung der Lymphströmung eine große Rolle. Die Flüssigkeit wird teils durch verschlossene Zellverbindungen, teils durch offene interzelluläre Junktionen vom Gewebsdruck in die Lymphkapillaren gepreßt. Die Kapillaren wirken in gewissem Sinne als Druckpumpen und entleeren sich bei Aktivität des Gewebes in die ableitenden Gefäße. In den intraorganischen Gefäßen gewährleisten verschiedene Formen der Bewegung (Peristaltik, Muskel-Zwerchfellbewegungen, arterieller Puls, Atmung, Herzkontraktion) den Abfluß der Lymphe; die zentripedale Strömungsrichtung ist dabei durch Lymphgefäßklappen gesichert.

III.6.2. Innervation der Lymphgefäße

Untersuchungen über Tonus und Innervation der Lymphgefäße zeigten die unterschiedlichsten Ergebnisse. Aus dem recht uneinheitlichen Bild kristallisiert sich jedoch heraus, daß die Lymphgefäße einen physiologischen Tonus besitzen, also durch Tonusveränderung bzw. Vasomotion die Strömung der Lymphe beeinflussen können.

III.6.3. Aktive Bewegungen der Lymphgefäße

HORSTMANN (1959) und MISLIN (1972) konnten bei ihren Untersuchungen beobachten, daß die Lymphgefäße zur Weiterleitung der Lymphe durch ihre aktive und spontane Bewegung beitragen. Diese Bewegungen sind rhythmische Kontraktionen, die die Lymphe von einem Klappensegment in das nächste pressen. Diese Erscheinung konnte direkt in den mesenterialen Lymphgefäßen des Meerschweinchens und der Ratte beobachtet werden. Ähnliche Kontraktionen wurden auch im Ductus thoracicus und den Extremitätslymphgefäßen des Menschen beschrieben. Es kann also angenommen werden, daß die Fähigkeit zu autonomen Bewegungen eine allgemeine Eigenschaft der Lymphgefäße ist.

III.6.4. Lymphströmung und Proteintransport aus den Geweben

Da beim Menschen etwa 1-5 Liter Lymphe täglich durch den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf einströmen und die Menge des Kapillarfiltrats auf 20-30 Liter geschätzt werden kann, so kann angenommen werden, daß im normalen Organismus während der Inaktivität die Lymphgefäße etwa 10-20 % des Kapillarfiltrates transportieren. Die Hauptrolle der Lymphgefäße ist nicht so sehr im Flüssigkeitstransport als in der Abfuhr der Stoffwechselprodukte und Plasmaproteine aus den Geweben zu sehen. BENSON et al. (1955) stellten fest, daß unter basalen Bedingungen aus einem bestimmten Gewebe eine nahezu konstante Eiweißmenge eliminiert wird, die unabhängig von der Lymphströmung ist. Nimmt die Lymphströmung aber zu, so vermindert sich sogleich ihr Eiweißgehalt. Es scheint, daß praktisch die ganze Eiweißmenge, die aus dem Blutgefäßsystem austritt, durch das Lymphgefäßsystem zurücktransportiert wird. Jede Aktivität (Muskelarbeit, Verdauung) erhöht die Lymphbildung und den lymphatischen Transport.

III.6.5. Lymphaticovenöse Anastomosen

Lange Zeit beschäftigte die Forscher die Frage, warum gerade am Hals eine Verbindung zwischen den Venen und den Lymphgefäßen entstanden ist, und ob nicht noch weitere Verbindungen an anderen Stellen bestehen. Wenn man auch berücksichtigt, daß ein Teil der Flüssigkeit das Lumen der ableitenden Lymphbahnen verläßt und von den Blutkapillaren absorbiert wird, oder vorübergehend in den Lymphknoten und -bahnen gespeichert wird, so war doch das Mißverhältnis zwischen Lymphbildung und -strömung recht auffällig, denn die Summe aus den Angaben über die Größe der Strömung in den einzelnen Lymphstämmen war größer, als die in der gleichen Zeit aus dem Ductus thoracicus fließende Lymphmenge. Beobachtungen von THREEFOOT et al. (1966) an Menschen und Tieren zeigten, daß normalerweise keine funktionierenden lymphaticovenösen Anastomosen vorhanden sind. Bei der Erhöhung des intralymphatischen Druckes durch Verschluß der ableitenden Lymphbahnen oder durch Zunahme der Lymphproduktion bei Zuständen, die zum vermehrten Flüssigkeitsaustritt in die Gewebe führen, entstehen oder eröffnen sich jedoch beim Menschen und Tieren neue Verbindungen zwischen Lymphgefäßen und Venen. Weiterhin sind die Autoren der Auffassung, daß möglicherweise bei intralymphatischer Druckerhöhung ein autonomer nervöser Reflex über Baroreceptoren wirkt. Erreicht dieser Druck einen kritischen Wert, so wirkt dies als Reiz für die nervöse Tonusverminderung in der Wandung der lymphaticovenösen Verbindungskanäle, und führt damit zur Eröffnung dieser Anastomosen.

III.7. Die Zusammensetzung der Lymphe

Die Lymphe kann als Ultrafiltrat des Blutplasmas betrachtet werden und enthält entsprechend ihrem Eiweißgehalt mehr oder weniger starke Konzentrationen anorganischer Bestandteile. Da die Ductus-thoracicus-Lymphe eine Lymphmischung aus allen wichtigen Lymphstämmen ist, so kann aus ihrer Untersuchung festgestellt werden, daß die durchschnittliche Proteinkonzentration der Lymphe bei Mensch und Hund etwa 60 % der Plasmakonzentration beträgt. Fibrinogen wurde von HOWELL in der Lymphe (1914) nachgewiesen; er fand auch Prothrombin, aber nur sehr wenig Thrombokinase. Das fettlösliche Vitamin K wird nach der Absorption aus dem Darmlumen durch die Lymphgefäße in die Zirkulation befördert. Cholesterin, Phospho- und Lipoproteine sind größtenteils an Protein gebunden. Demgemäß ist ihre Konzentration in der Lymphe durch den Eiweißgehalt bestimmt. Zwischen dem gesamten Eiweißgehalt der Lymphe und der Konzentration einer bestimmten Proteinfraktion besteht ein Parallelismus. Wenn alle Eiweißfraktionen aus dem Plasma in die Lymphe übertreten, warum sollten dann nicht auch die Immunglobuline dasselbe tun. MC MASTER und HUDACK (1932) wiesen auf die wichtige Rolle des lymphoiden Gewebes in der Antikörperproduktion hin. Der lymphatische Transport der Antikörper gewann eine praktische Bedeutung bei Gewebs- und Organtransplantationen. TUNNER et al. (1965) fanden, daß beim Menschen ein täglicher Lymphverlust von etwa 1 Liter in durchschnittlich 4-5 Tagen zur Verminderung der Lymphocytenzahl und zur Depression der primären Antikörperbildung führt. Auch verschiedene spezifische Eiweißkomponenten (Enzyme, Hormone, Lipoproteine) konnten in der Lymphe nachgewiesen werden. Schon ASELLIUS beschrieb 1627, daß die Lymphe nach Nahrungsaufnahme undurchsichtig weiß und milchig wird. MUNK und ROSENSTEIN (1901) fanden in ihren klassischen Untersuchungen in der aus einer Fistel strömenden Lymphe 60 % des eingeführten Fettes. Der Fettgehalt der Ductus-thoracicus-Lymphe stammt aus den mesenterialen Lymphgefäßen. Die Lymphe aller übrigen Gebiete ist wasserklar und enthält kleine Chylomikra, zumindest nicht in größerer

Zahl, die eine Trübung der Lymphe verursachen könnten. DRINKER und YOFFEY (1941) unterscheiden periphere, transitorische und zentrale Lymphe. Die periphere Lymphe strömte noch nicht durch Lymphknoten, die transitorische passierte schon ein bis zwei, hat aber noch mehrere vor sich. Die zentrale Lymphe kommt vor dem Einfluß in die großen Venen mit keinem lymphoiden Gewebe mehr in Berührung. Falls die in der Lymphe befindlichen Zellen aus dem Blut stammen, bzw. aus dem Interstitium in die Lymphgefäße gelangt wären, dürfte zwischen der peripheren und zentralen Lymphe kein Unterschied bestehen. Die Zellen in der peripheren Lymphe gelangen in diese wahrscheinlich aus dem Interstitium. Es handelt sich um den Abtransport der aus den Blutkapillaren ausgetretenen Zellen. Die periphere Lymphe enthält mehr rote Blutkörperchen als weiße Blutzellen und letztere bestehen zu einem beträchtlichen Teil aus polymorphonukleären Leukocyten. DRINKER et al. (1941) zeigten, daß es sich bei den in der Lymphe anwesenden Zellen hauptsächlich um Lymphocyten handelt, und daß diese nicht direkt aus dem Blut bzw. aus dem Interstitium stammen können, sondern in den Lymphknoten entstehen, bzw. von dort in die Lymphe gelangen. Nach DRINKER und YOFFEY enthält das Blut eines 10 kg schweren Hundes etwa 2,5 Milliarden Lymphocyten. Im Hinblick darauf, daß die Lymphocytenzahl im Blut mehr oder weniger konstant ist, d.h. die Anzahl der ins Blut gelangenden und daraus verschwindenden Lymphocyten gleich sein muß, hat dies zu bedeuten, daß sämtliche im Blut anwesenden Lymphocyten täglich mindestens zweimal ausgetauscht werden. Es wurde deshalb angenommen, daß die durchschnittliche Lebensdauer der Lymphocyten bei Hunden 12 Stunden beträgt. Beim Menschen dauert die Austauschzeit etwas weniger als 24 Stunden.

III.8. Insuffizienz der Lymphströmung

Ein Zustand, in welchem das Lymphgefäßsystem seine Aufgabe, die kontinuierliche Drainage, nicht mehr meistern kann, wird als Insuffizienz der Lymphströmung bezeichnet. Wir unterscheiden drei Hauptformen der Lymphströmungsinsuffizienz:

III.8.1. Die mechanische Insuffizienz

Bei der mechanischen Insuffizienz der Lymphströmung handelt es sich entweder um eine organisch-anatomisch oder um eine funktionell bedingte mechanische Störung (z.B. Verschluß der Lymphgefäße durch obstruktive Lymphangitis, Thrombose). Die verschiedenen Insuffizienzformen treten meist nicht isoliert, sondern oft miteinander kombiniert auf. Verursacht ein mechanisches Hindernis einen Lymphstau bis zu den Lymphkapillaren hin, so wird die Lymphkapillarenpumpe insuffizient. Zur gleichen Zeit werden infolge der Dilatation der Lymphbahnen auch die Klappen funktionsunfähig. Der erhöhte intralymphatische Druck verursacht auch eine murale Insuffizienz. Durch die Wand der Lymphgefäße tritt Lymphe heraus und verursacht ein perilymphatisch-vaskuläres Ödem. Da Bewegungen und Muskelkontraktionen aller Art bei der Weiterbeförderung der Lymphe eine Rolle spielen, ist es verständlich, daß eine längere Zeit dauernde, völlige Unbeweglichkeit zu einer "akinetischen Insuffizienz" der Lymphströmung führen kann (gelähmte Extremität). Die Rückstauung einer eiweißreichen Flüssigkeit in den Geweben führt zur Neubildung von kollagenen Fasern, Fibrose bzw. Sklerose, in extremen Fällen zu einer vollständigen Entstellung des erkrankten Gebietes, zu einer Elephantiasis.
Die Folgen dieser Insuffizienz der Lymphdrainage bleiben aber keineswegs nur auf das Bindegewebe beschränkt, sondern das knorpelartige Narbengewebe erdrückt sozusagen das Parenchym der betreffenden Organe. Die Schädigung der Parenchymzellen durch eine mechanische Insuffizienz der Lymphströmung beginnt fast gleichzeitig mit dem Auftreten eines lymphostatischen Ödems.

Dieses ist sowohl extra- als auch intrazellulär. Die kolloidosmotische Kraft der intrazellulären Proteine saugt durch die dünne Zellmembran ständig Wasser in den Zellkörper hinein, dem Wasser folgt rein passiv Natrium. Die Natriumpumpe gewährleistet, daß der Zellkörper nicht anschwillt und platzt, sondern sein normales, konstantes Volumen aufrechterhält.
Bei einer Lymphostase kommt es zur Erhöhung der interstitiellen Eiweißkonzentration, dadurch wachsen die zur Entwässerung der Zellen führenden Kräfte an. Trotzdem entsteht ein intrazelluläres Ödem. FÖLDI (1971) erklärt das Zustandekommen des intrazellulären Ödems so: Infolge des extrazellulären lymposatischen Ödems werden die Diffusionsprozesse zwischen Blutkapillaren und Zellen beeinträchtigt. Zur gleichen Zeit fällt die Vehikelfunktion der Eiweißkörper aus. Den Zellen werden nur mangelhaft Vitalstoffe angeboten, und der Abtransport von Schlacken ist behindert. Es muß zur metabolischen Zellschädigung kommen. Die Zellen verlieren ihre Fähigkeit, die Natriumpumpe einwandfrei funktionieren zu lassen. Es ist nicht auszuschließen, daß durch die geschädigte Zellmembran Plasmaproteine in das Zellinnere eindringen können. Die Ergebnisse der Vitamintherapie des lymphatischen Ödems scheinen diese Auffassung zu bestätigen (FÖLDI 1972).

III.8.2. Die dynamische Insuffizienz

Mit Zunahme der Kapillarfiltration kommt es zur Erhöhung der Lymphströmung. Auf diese Weise kann eine Zeit lang die Gleichgewichtsstörung kompensiert werden. Die Transportkapazität des Lymphgefäßsystems ist indessen begrenzt. So entsteht ein Mißverhältnis zwischen Filtration und Resorption der Flüssigkeit, es kommt zum Ödem. Bei einer Hypoproteinämie kommt es durch Sinken des kolloidosmotischen Druckes zur Störung des Starling'schen Gleichgewichtes. Es wird mehr Interstitialflüssigkeit gebildet, als durch den venösen Kapillarschenkel resorbiert werden kann. Die Lymphgefäße transportieren eine supernormale Lymphmenge. Ein Ödem entsteht, wenn das Angebot, d.h. die

lymphpflichtige Last, die Transportkapazität der Lymphgefäße überschritten hat.

III.8.3. Die Sicherheitsventil-Insuffizienz

Diese Form der Insuffizienz bedeutet eine akute, absolute mechanische Insuffizienz. Sie stellt extrem hohe Anforderungen an die Lymphströmung. Die Erhöhung der lymphpflichtigen Last kann durch Umsturz des Starling'schen Gleichgewichtes (Kapillardruckerhöhung, Sinken des kolloidosmotischen Druckes) verursacht werden. Durch die Stauung gelangt das Sekret der Parenchymzellen in das Interstitium des Organs. Wird es nicht über die Lymphbahnen abtransportiert, kommt es zur Freisetzung von Histamin und histaminähnlichen Stoffen, und damit zu einer Zunahme der Permeabilität der Blutkapillaren. Charakteristische Folgen dieser Insuffizienzform sind ein schweres meist hämorrhagisches Ödem und ausgedehnte Parenchymnekrosen.

B. SPEZIELLER TEIL

I. Topographie der Lymphgefäße der Leber

Die Anatomie der Leberlymphgefäße konnte erst in jüngster Zeit in weiteren Einzelheiten geklärt werden. Die Topographie der größeren ableitenden Lymphgefäße und der regionären Lymphknoten war bereits den ersten Anatomen bekannt, die sich mit dem Lymphgefäßsystem beschäftigten.
Die Schwierigkeit lag vor allem darin, die kleinen Lymphgefäße in der Tiefe der Leber - und anderer Organe - darzustellen. Viele Autoren glaubten in der normalen Leber zwischen den Lebertrabekeln eine Gewebssaft enthaltende Spalte zu sehen, andere bezeichneten sie als Kunstprodukt der unphysiologischen Injektionsmethode (BOLLMANN 1951).
Da die Meinungen über die Natur der Disse'schen Spalträume soweit auseinander gingen, entschlossen sich FÖLDI, RUSZNYAK, SZABO und Mitarbeiter (1969) zur erneuten Untersuchung dieser Frage. Dabei gingen sie von folgender Überlegung aus: Wenn es den Disse'schen Raum gibt, und dieser dem Interstitium der Leber entspricht, so führt der Verschluß der ableitenden Leberlymphgefäße zum Sichtbarwerden des Disse'schen Raumes, da wir seit STARLING der Auffassung sind, daß der Abtransport der eiweißhaltigen Flüssigkeit Aufgabe des Lymphgefäßsystems ist.
Die Autoren unterbanden die ableitenden Leberlymphgefäße beim Hund, und in der Mehrzahl der Fälle ergab das histologische Bild ein Lymphödem der Leber; in den periportalen Feldern und rings um die Zweige der Vena hepatica fanden sich mächtig erweiterte Lymphgefäße. Der Disse'sche Raum ist kein Kunstprodukt, denn er wird sichtbar, bzw. erweitert sich, bei Sinusoiden mit unveränderter Permeabilität, wenn ein Verschluß der Leberlymphgefäße vorliegt; und wenn die Menge der filtrierten Flüssigkeit größer als normal ist und die Transportkapazität des Lymphgefäßsystems der Leber übersteigt. FÖLDI (1971) bezeichnete den Disse'schen Raum der Leber, welcher an der einen Seite von den Leberzellbalken, an der anderen Seite von den Sinusoiden begrenzt ist, als typisches Beispiel für eine

prälymphatische Transportbahn. Normalerweise liegen Leberzellbalken und Sinusoide wie "Blätter eines geschlossenen Buches" aufeinander; dennoch fließt in diesen Spalträumen ein prälymphatischer Flüssigkeitsstrom bis in die periportalen Mall'schen Felder, wo die blind beginnenden Lymphkapillaren der Leber liegen. Das Ödem des Disse'schen Raumes findet seine Fortsetzung im Ödem des periportalen Feldes, indem es letzteres gleichsam umfließt. Diese Ödemflüssigkeit ist jedoch vom Inhalt der Lymphkapillaren durch eine Endothelwand getrennt. Das unterschiedliche färberische Verhalten zeigt, daß die in den Disse'schen Räumen befindliche hellere Flüssigkeit und der Inhalt der Lymphkapillaren nicht unbedingt identisch sind. In den Lymphgefäßen wird häufig die interstitielle Flüssigkeit gleichsam eingedickt.

Wie schon erwähnt, stehen schon seit längerer Zeit zuverlässige Beschreibungen über die ableitenden Lymphgefäße und regionären Lymphknoten der Leber zur Verfügung. Nach BARTELS (1909) verlaufen beim Menschen die ableitenden Lymphgefäße des oberflächlichen Lymphgefäßnetzes der Leber von der Wölbung der Leber aus in mehreren Richtungen zu den regionären Lymphknoten. Ein Teil der vom mittleren Gebiet kommenden Lymphgefäße geht zum Zwerchfell und zieht zu den retrosternalen Lymphknoten, der andere Teil verläuft abwärts in die Lymphknoten der Leberpforte. Die von der seitlichen Leberwölbung kommenden Lymphgefäße laufen im Ligamentum triangulare zum Zwerchfell und münden in den pankreatico-lienalen Lymphknoten. Die von den hinteren Teilen der Leber kommenden Lymphgefäße verlaufen im Ligamentum coronarium hepatis und münden in den vorderen mediastinalen Lymphknoten. Die ableitenden Lymphgefäße des tieferliegenden Lymphgefäßnetzes der Leber münden in die im Hilus befindlichen Lymphoglandulae hepaticae und mediastinales anteriores. Diese Lymphgefäße stehen mit verschiedenen Organen wie Magen, Zwerchfell und Pleura in Verbindung. Dieser Tatsache ist vom Gesichtspunkt der Verbreitung von Infektionen und der Bildung von Krebsmetastasen große praktische Bedeutung beizumessen. Das Lymphgefäßsystem der Leber ist für die Physiologie und Pathologie

der Leber von entscheidender Bedeutung. So verursacht eine hepatische Lymphblockade nicht nur ein Lymphödem der Leber, sondern auch eine tiefgreifende Schädigung der Enzymsysteme dieses Organs.

II. Physiologie des Lymphgefäßsystems der Leber

II.1. Lymphbildung in der Leber

In der Leber weichen die Verhältnisse, die die Lymphbildung bestimmen, weitgehend von denen, die in den übrigen Geweben, z.B. im Muskel und in der Haut, beobachtet wurden, ab. Im Endothelbelag der Kapillarmembran sind nämlich große interzelluläre Öffnungen vorhanden, und außerdem herrscht infolge der spezifischen Kreislaufverhältnisse in den Kapillaren ein relativ niedriger hydrostatischer Druck, der entschieden niedriger ist als der osmotische Druck der Plasmakolloide. Infolge der großen Permeabilität der Sinusoide hat jedoch das Kapillarfiltrat und die interstitielle Flüssigkeit in der Leber eine hohe Proteinkonzentration. Dies bewirkt wiederum eine starke Verminderung des effektiven kolloidosmotischen Druckes, sogar unter das Niveau des Kapillardruckes, so daß in der Leber das Gleichgewicht zwischen Filtrations- und Resorptionskräften zugunsten des ersteren verschoben wird, und der Filtratüberschuß über die Lymphgefäße abtransportiert werden muß.
Nach Verschluß der abführenden Lymphbahnen entwickelt sich deshalb sehr bald ein Ödem. REICHERT (1926) durchschnitt am Hund den ganzen Oberschenkel mit Ausnahme der großen Blutgefäße und Nerven und vereinte durch eine Naht sorgfältig wieder das Gewebe. Dadurch wurden sämtliche ableitenden Lymphbahnen unterbrochen. Es entwickelte sich ein Ödem, doch nahm dieses schon nach vier Tagen ab und war bereits nach sieben bis zehn Tagen verschwunden. Mit Tusche-Injektionen konnten zu diesem Zeitpunkt schon regenerierte Lymphgefäße nachgewiesen werden.

II.2. Zusammensetzung und Strömung der Lymphe in der Leber

BOLLMANN und Mitarbeitern (1951) gelang es als ersten, die Lymphströmung in der Leber von Hunden zu bestimmen. Sie banden eine Kanüle in ein aus dem Lymphknoten der Leber ableitendes Lymphgefäß; alle anderen efferenten Lymphgefäße wurden unterbunden. In vierundzwanzig Stunden wurden durchschnittlich mehr als 280 ml Lymphe gewonnen. Durch die Kanüle, die sich im Ductus thoracicus befand, flossen im Laufe eines Tages etwa 700 ml Lymphe heraus. RUSZNYAK, FÖLDI und SZABO (1969) akzeptieren diese Angaben nur als Minimalwerte. Sie verweisen darauf, daß beim Hund die ableitenden Lymphgefäße der Leber nicht nur kaudal, sondern längs der Venae hepaticae auch in kranialer Richtung verlaufen; so daß ein Teil der Lymphe ungestört nach kranial abtransportiert werden konnte. Die Menge der Leberlymphe nahm nach Körperbewegung um 80 %, nach Nahrungsaufnahme um 75 % zu. Der Eiweißgehalt der Leberlymphe ist nach übereinstimmender Feststellung aller Autoren höher als der der Lymphe anderer Organe. Schon STARLING vertrat die Ansicht, daß der Eiweißgehalt der Leberlymphe dem des Plasmas nahekomme. Nach Untersuchungen DRINKERS (1941) an Hunden betrug der Eiweißgehalt der Leberlymphe im Durchschnitt 5,32 g%, der des Serums 6,34 g%. KÖHN und HILDEBRAND (1951) fanden, daß der Eiweißgehalt der Leberlymphe beim Hund 70 - 80 % des Eiweißgehaltes im Plasma beträgt.

III. Pathologie des Lymphgefäßsystems in der Leber

III.1. Die seröse Entzündung der Leber - Leberzirrhose

EPPINGER (1949) beobachtete im Tierversuch die "seröse Entzündung" der Leber und anderer Organe, einen Zustand, für den klinisch schwerer Schock, Eindickung des Blutes; histopathologisch eine mächtige Erweiterung der Disse'schen Räume, gegebenenfalls die Dissoziation der Leberzellen, Blutungen, in schweren Fällen die völlige Auflösung der Leberstruktur, charakteristisch sind.

Der Druck der Ödemflüssigkeit auf die Parenchymzellen, die Erschwerung der Sauerstoffdiffusion von den Blutkapillaren zu den Zellen führen zur Schädigung des Parenchyms. Die Erweiterung der Disse'schen Räume, die Plasmaausströmung durch die Wand der Sinusoide geht der Leberzellnekrose voraus. Weiterhin führt die Eiweißstauung im Interstitium zum Erscheinen neuer Bindegewebsfasern und zur Vernarbung. EPPINGER ist der Auffassung, daß bei der Eiweißstauung nicht die Insuffizienz des Lymphkreislaufes entscheidend ist, sondern die beschränkte proteolytische Funktion der Leberzellen. Einen Teil des ausgetretenen Eiweißes vermag der Lymphkreislauf zu beseitigen, die Hauptaufgabe fällt aber den Leberzellen und mesenchymalen Elementen zu (Kupffersche Zellen, Gitterfasern), die fähig sind, das Parenchym vor den schweren Folgen des Plasmaaustritts zu schützen. Fluoreszensmikroskopische Aufnahmen beweisen EPPINGERS Auffassung, wonach die Leberzellen bei seröser Entzündung Eiweiß aufnehmen (CASLEY-SMITH 1965).

III.2. Der Verschluß der Leberlymphgefäße

Das eigentliche Leberparenchym enthält keine Lymphgefäße. Wie entscheidend dennoch ihre Bedeutung für den Säftekreislauf der Leber ist, welche gewaltige Eiweiß- und Flüssigkeitsmenge sie transportieren, zeigt eine Unterbrechung des Lymphkreislaufes in der Leber. In kurzer Zeit kommt es zu einem starken Lymphödem und zu einer massiven Erweiterung der Disse'schen Räume. Die durch die Unterbindung der Lymphbahnen hervorgerufene Organlymphostase erweckte das Interesse der Transplantationschirurgen, weil es bei Entnahme von Spenderorganen notwendig ist, diese Gefäße zu ligieren und zu durchtrennen. Nach der Autotransplantation von Niere (LARGIADER 1970), Herz (VALLEE 1962) und Leber (STUART 1967) trat eine Funktionseinschränkung auf, die hauptsächlich auf die Unterbrechung der Lymphbahnen der Organe zurückzuführen war.
Um die Darstellung des Nierenlymphsystems durch Blockade des Lymphabflusses bemühten sich KAISERLING und SOOSTMEYER bereits

1939. Analog dazu nahm die Arbeitsgruppe von FÖLDI (1955) diese Versuche an der Leber vor, die zu einer biochemischen und morphologisch feststellbaren Leberzellschädigung führten. Auch später wurden von anderen Autoren (CSILLIK, 1962; GERLACH, 1968; HUTH, 1970) vereinzelt die Untersuchungen wiederholt, wobei man allerdings nur die Leberhiluslymphbahnen unterband.
Von einer kompletten Durchtrennung der bindegewebigen Verbindung zur Leber, wie bei der Transplantation, ist bis jetzt noch nicht berichtet worden. Wie dieses Vorgehen die Leberfunktion beeinflußt, ist nicht nur für den Organersatz, sondern auch für Leberkrankheiten verschiedenster Genese interessant, da diese zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Blockierung der intrahepatischen Lymphgefäße führen können. Um die Folgen der kompletten Lymphbahnunterbindung der Leber auf die Organfunktion zu prüfen, wurden die weiter beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

C. EIGENE EXPERIMENTE

I. Material und Methodik

Es wurden zehn Bastardhunde von acht bis zwölf Kilogramm Körpergewicht verwandt. Die Tiere waren gegen Staupe, Hepatitis und Leptospirose geimpft und nach sechsmonatiger Beobachtungszeit zur Verfügung gestellt.
24 Stunden vor der Operation bekamen die Tiere kein Futter mehr, nur noch Wasser. Die Narkose erfolgte durch intravenöse Gabe von Pentobarbitalnatrium in einer Dosierung von 25 - 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
Durch Medianschnitt wurde die Bauchhöhle eröffnet (Abb. 1). Zuerst wurde das Ligamentum hepatoduodenale dargestellt, der Gallengang duodenunahe ligiert und durchtrennt. Danach erfolgte nach Doppelligatur die schrittweise Durchtrennung der bindegewebigen Teile des Ligamentums unter Schonung der V. portae und A. hepatica. Die A. gastroduodenalis wurde wie bei der Lebertransplantation unterbunden und durchschnitten. Anschließend durchtrennte man die Adventitia beider Gefäße nach Doppelligatur, so daß keine bindegewebige Kontinuität mehr zur Leber bestand. Das gleiche wurde bei den restlichen Leberbändern, der Adventitia der suprahepatischen V. cava inferior, sowie den bindegewebigen Verbindungen zum Retroperitoneum unternommen. Danach war die Leber nur noch mit drei Gefäßen - V. cava inferior, A. hepatica, V. portae - verbunden. Nun legte man wie bei der Lebertransplantation eine Cholezystoduodenostomie an. Postoperativ wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Gesamtbilirubin, Leberenzyme (SDH, LDH, GT, GOT, GPT, Cholinesterase, alk. Phosphatase und Gesamteinweiß): 2-3 mal wöchentlich mit BOEHRINGER-TESTSETS.
2. Serumlipide: Phospholipide nach WHITLEY und ALBURN (1964), freies und verestertes Cholesterin nach RICHTERICH und LAUBER (1962), Triglyzeride nach FLETSCHER (1968) und Gesamtlipide (als Summe dieser Fraktionen).

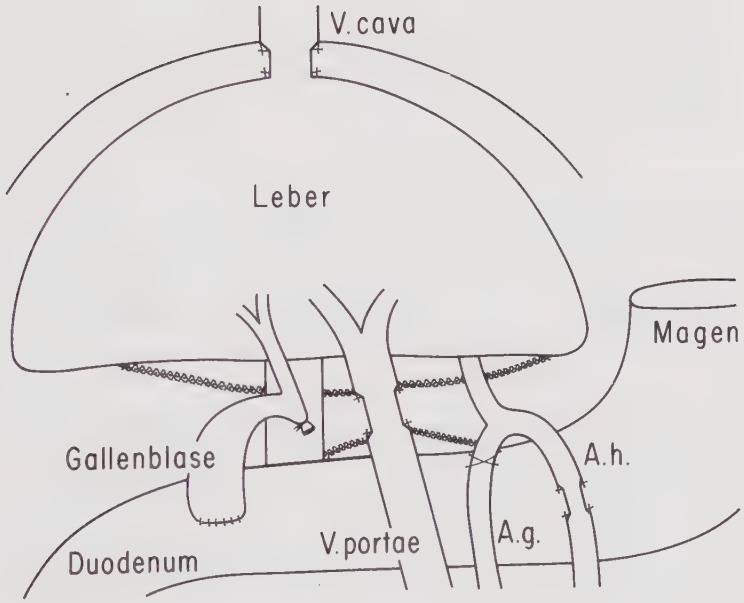

Abb. 1
Schematische Darstellung der kompletten Blockade des Leberlymphsystems.

3. Histologie: Zur histologischen Untersuchung wurden 30 Minuten, 3-4 Tage, 7 Tage, 21 Tage und 35 Tage nach der Operation je eine Probeexzision der Leber vorgenommen, in 10 %igem Formalin und Alkohol fixiert und nach üblicher Entwässerung in Paraplast eingebettet. Färbung: HE, van Gieson, PAS und an Gefrierschnitten Hämalaun-Scharlachrot.

II. Ergebnisse

Bei drei Tieren entwickelte sich ein Leberabszeß, bei einem eine Peritonitis, diese starben zwei bis drei Wochen nach der Operation. Die sechs überlebenden Tiere wurden am 35. Tag getötet. In den Abb. 2 und 3 wird der postoperative Verlauf der untersuchten Laborparameter dargestellt, aus denen eine deutliche Leberparenchymschädigung durch den Eingriff ersichtlich ist. Die Gesamteiweißwerte lagen vor der Operation bei 4,9 ± 0,47 g/100ml, bis zum 9. Tag haben sich die Werte nicht verändert. Ab dem 12. Tag sind sie leicht gestiegen, am 35. Tag betrugen sie 5,9 ± 0,91 g/100ml. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.
Die Gesamtbilirubinwerte blieben unverändert.
Die SGOT-Werte betrugen vor der Operation 14,4 ± 2,1 mU/ml. Am 1. Tag nach der Operation stiegen sie auf einen Wert von 64,2 ± 42,1 mU/ml, um danach allmählich bis zum 35. Tag auf 21,4 ± 11,6 mU/ml abzufallen.
Die Ausgangswerte der SGPT lagen bei 10,4 ± 3,9 mU/ml. Am 1. postoperativen Tag stiegen sie auf 60 ± 44,1 mU/ml an, erreichten am 5. Tag mit 113,5 mU/ml ihr Maximum, schwankten dann ständig um 100 mU/ml und betrugen am 35. Tag 88,4 ± 84,7 mU/ml.
Die LDH-Werte lagen am Anfang bei 55,2 ± 14,0 mU/ml, stiegen am 1. Tag auf 89,6 mU/ml an, blieben dann ständig über 80 mU/ml, um am 35. Tag einen Wert von 126,2 ± 59,2 mU/ml zu erreichen.

Die Ausgangswerte der alk. Phosphatase betrugen 35 ± 10 mU/ml, stiegen bis zum 5. Tag auf ein Maximum von 1045 ± 1273 mU/ml an,

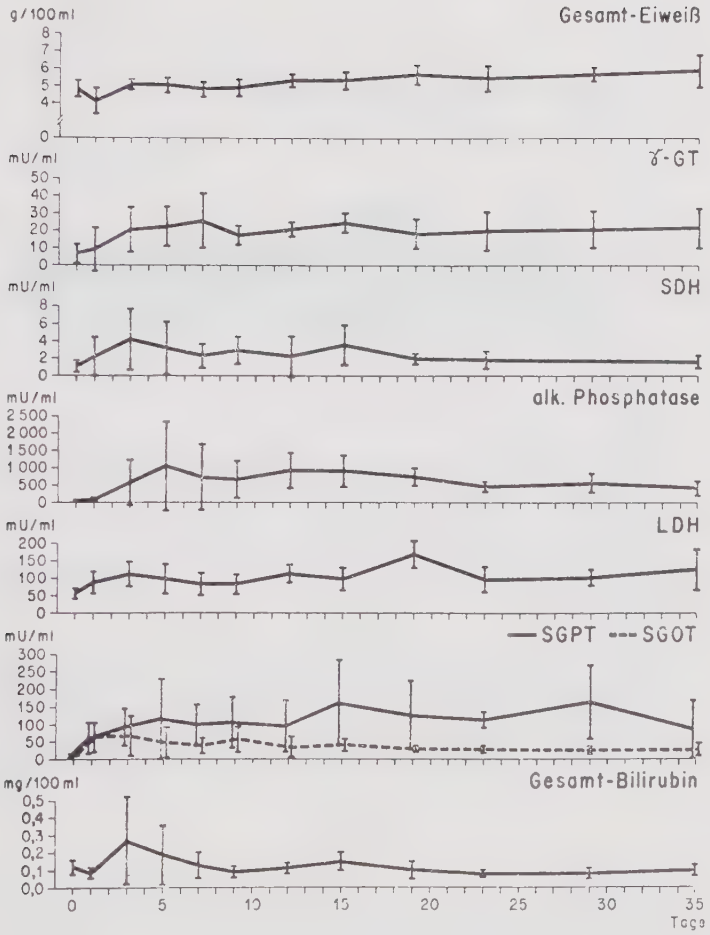

Abb. 2

Verlauf biochemischer Leberparameter bei kompletter Blockade des Lymphabflusses.

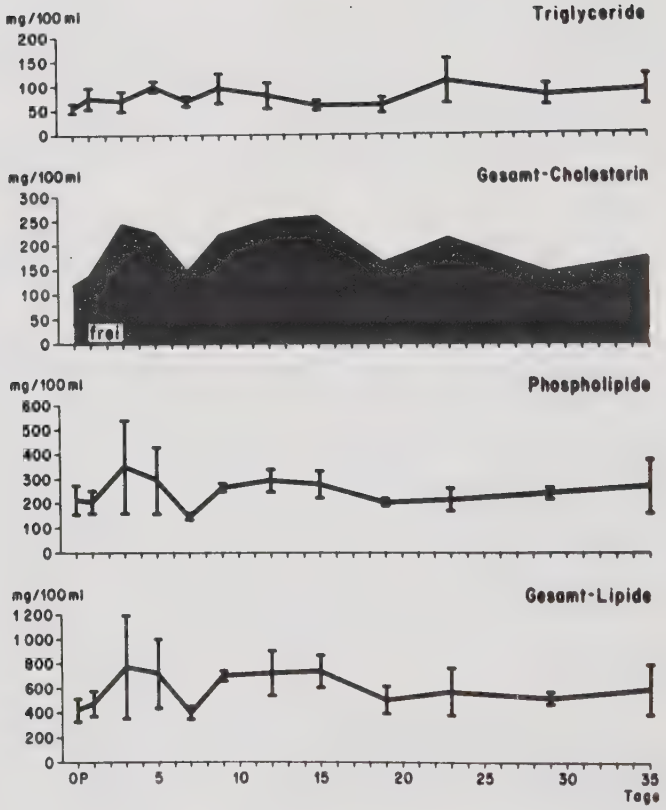

Abb. 3
Verhalten der Serumlipidfraktionen bei der kompletten Verhinderung des Leberlymphabflusses.

um dann allmählich bis zum 35. Tag auf Werte von 445 ± 217 mU/ml abzufallen.
Der SDH-Wert vor der Operation lautete 1,0 ± 0,67 mU/ml, stieg bis zum 3. Tag an (4,16 ± 3,53 mU/ml), um danach allmählich auf Werte über 2,0 mU/ml abzufallen. Am 35. Tag betrug er noch 1,62 ± 0,73 mU/ml.
Gamma-GT war vor der Operation 6,8 ± 5,6 mU/ml, stieg vom 1. bis 7. Tag ständig an (am 7. Tag 25,8 ± 5,6 mU/ml) und blieb durchschnittlich um 20 mU/ml bis zum 35. Tag.
Die Cholesterasewerte hielten sich unverändert im Bereich der Norm.
Die Phospholipidwerte im Serum betrugen vor der Operation 214 ± 59 mU/ml, stiegen am 3. bis 7. Tag über die Norm an, fielen danach etwas ab, um am 9. bis 15. Tag wieder auf relativ höhere Werte anzusteigen. Danach war wiederum ein Abfall zu verzeichnen.
Die Ausgangswerte des Gesamtcholesterins im Serum betrugen 113 ± 21 mg/100ml. Hier zeigte sich die gleiche Tendenz wie bei den Phospholipiden. Das freie Cholesterin stieg am 3. und 5. Tag leicht an, um dann wieder abzufallen.
Die Triglyceride lagen im Bereich der normalen Schwankungen.
Die Gesamtlipidwerte betrugen vor der Operation 425 ± 92 mg/100ml. Sie zeigten die gleiche Tendenz wie die Phospholipide, d.h. leichter Anstieg am 3. bis 5. und 9. bis 15. Tag.

III. Histologische Befunde

1. Bereits 30 Minuten nach der Lymphbahnunterbindung zeigt sich vereinzelt eine Erweiterung der Disse'schen Räume und eine leichte Ödembildung in den Portalfeldern. Zellinfiltrationen konnten zu diesem Zeitpunkt noch nicht beobachtet werden. Die Lymphbahnen in den Portalfeldern sind teilweise stark, die Sinusoide mäßig bis stark erweitert.

2. Die Befunde haben sich 3 bis 4 Tage nach dem Eingriff gegenüber den Vorbefunden kaum verändert. Nur die Erweiterung der Disse'schen Räume sowie die Ödembildung in den periportalen Feldern hat leicht zugenommen. Vereinzelt lassen sich in diesem Bereich Zellinfiltrationen feststellen, es handelt sich um Granulocyten und kleine Rundzellen.
3. Eine Woche nach der Unterbindung lassen sich histologisch stärkere Veränderungen beobachten. Die Disse'schen Räume, die Sinusoide sowie die Lymphbahnen in den Portalfeldern haben sich massiv erweitert. Die Ödembildung in den periportalen Feldern ist am stärksten ausgeprägt. Die diffuse, feintropfige Leberzellverfettung hat leicht zugenommen. Darüber hinaus ist es zu Leberzellnekrosen und vermehrter Zellinfiltration gekommen. Zu diesem Zeitpunkt läßt sich in den portalen Feldern eine Faserneubildung beobachten, sowie eine Cholangitis feststellen.
4. Drei Wochen nach dem Eingriff hat sich die Weite der Disse'schen Räume und der Lymphbahnen sowie das portale Ödem im Vergleich zum 7. Tag leicht zurückgebildet. Die übrigen Befunde dagegen sind praktisch unverändert geblieben. Die Zellinfiltration in den Portalfeldern hat noch etwas zugenommen. Die Cholangitis zeigt sich viel stärker ausgeprägt als am 7. Tag.
5. Nach 35 Tagen sind alle Veränderungen zurückgegangen. Die Leberzellverfettung ist vollkommen verschwunden, die Nekrosen sind abgeräumt. Die Faservermehrung in den Portalfeldern ist geblieben.

IV. Diskussion

Nach Ligatur und Durchtrennung der bindegewebigen Verbindungen zur Leber entstand eine lymphostatische Hepatopathie, wie auch von anderen Autoren berichtet wurde (CSILLIK, 1962; HUTH, 1970; GERLACH, 1968).

IV.1. Leberenzyme

Biochemisch zeigte sich ein Anstieg von GPT, GOT, LDH, SDH, AP und GT im Serum. HUTH et al. (1970) teilten mit, daß sich die erhöhten Leberenzymwerte schon eine Woche nach der Operation normalisierten. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen verzeichneten wir bei unseren Versuchen 3 bis 7 Tage nach der Operation einen maximalen Anstieg der Enzyme, und zwar der SDH am 3. Tag, der GOT, GPT, AP am 5. Tag und der GT am 7. Tag. Danach fielen sie zwar leicht ab, blieben jedoch bis zum 35. Verlaufstag erhöht (Abb. 2). Durchschnittswerte am 35. Tag: GPT 88mU/ml, LDH 126 mU/ml, alk. Phosphatase 445 mU/ml, GT 21 mU/ml (35. Tag). Das bedeutet, daß die Leberzellschädigung bis zum Ende der Beobachtungszeit progredient war. Diese Diskrepanz beruht nach unserer Ansicht auf dem unterschiedlichen Versuchsmodell. Die oben genannten Autoren unterbanden nur die Hiluslymphbahnen, während wir sämtliche bindegewebigen Verbindungen zur Leber, sogar die Adventitia der Gefäße, ligierten und durchtrennten. Wurde in unseren früheren Experimenten die A. hepatica oder der Gallengang ligiert, aber nicht durchtrennt, so konnten wir beobachten, daß das Gefäß- bzw. Gallengangslumen in einigen Fällen wieder durchgängig wurde. Daher können sich die Lymphgefäße, wenn man sie nur ligiert, leicht regenerieren. Außerdem gibt es sehr viele Lymphbahnen in der bindegewebigen Verbindung zum Retroperitoneum und in anderen Leberbändern. Eine komplette Lymphostase kann deshalb nur durch die Unterbindung und Durchtrennung sämtlicher solcher Verbindungen erzeugt werden, wie wir es bei unseren Versuchen gemacht haben.
Die GOT fiel vom 9. Tag an langsam ab, obwohl die Werte nach

35 Tagen immer noch oberhalb des Normbereiches lagen. Parallel mit der Verminderung der Leberzellnekrosen ging auch die GPT zurück. Die im Zytoplasma liegende SDH steigt im allgemeinen nur in der akuten Phase der Leberzellschädigung (steil) an, um dann wieder rasch abzufallen. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Folgen der Lymphostase bis zum Ende der Beobachtungszeit andauerten; sie sind jedoch in den ersten 3 Wochen stärker ausgeprägt. Im Gegensatz zu Beobachtungen von GERLACH et al. (1968) gab es im Gesamtverlauf unserer Versuche keine Hyperbilirubinämie, nur vereinzelt war eine intrahepatische Cholestase festzustellen.

IV.2. Leberhistologie

Schon 30 Minuten nach Durchtrennung der Lymphgefäße konnte man eine Erweiterung des Sinusoide, der Disse'schen und Mall'schen Räume, sowie der Lymphbahnen in den interlobulären Septen, bzw. in den periportalen Feldern, mit Ödembildung im periportalen Bindegewebe beobachten. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigte aktivierte, phagozytosebereite Sternzellen. Die stärksten morphologischen Veränderungen stellten wir in der 2. und 3. Woche fest; entzündliche Zellfiltration, Leberzellnekrosen und Verfettung nahmen zu diesem Zeitpunkt stark zu. Am 35. Tag war das histopathologische Bild rückläufig, aber noch nicht abgeklungen. Nur Leberzellverfettung und -nekrose waren völlig verschwunden. Dagegen hatte die kollagene Bindegewebsvermehrung zugenommen, die normalerweise durch die lymphogen-ödematös veränderte Grundsubstanz des Bindegewebes gefördert wird (RÖSSLE, 1944; RUSZNYAK, FÖLDI, SZABO, 1969). Nach FÖLDI (1971) ist es eine zwangsläufige Folge jedes länger bestehenden eiweißreichen Ödems, daß es früher oder später fibrotisch-sklerotische Sekundärveränderungen des Gewebes verursacht. Interessanterweise entstand bei allen Tieren eine Cholangitis, die durch aszendierende Darmkeime hervorgerufen wird. Aus zwei Gründen ligierten wir den Gallengang und legten eine Cholezystoduodenostomie an:

1. Die Lymphbahnen um den Choledochus sollten unterbunden und
2. die Einwirkung der Lymphostase auf die Lebertransplantate geprüft werden.

Bei Leberempfängern, bei denen das Transplantat weder ischämisch noch durch Abstoßung geschädigt war, konnten wir keine Cholangitis beobachten. Die durch Lymphostase geschädigte Leber ermöglichte eine Aszension und Ansiedlung der Darmkeime. DRINKER et al. (1941) beobachteten auch bei der Lymphstauung der Hundeextremität gesteigerte Infektionsanfälligkeit, vor allem gegenüber Streptokokken (die Tiere sind diesbezüglich in der Regel sehr widerstandsfähig). KALIMA (1970) berichtete, daß nach der Ligatur der Lymphbahnen des Ileums fistulöse Infektionen vorkamen. Die Cholangitis trat bei unseren Tieren am 7. Tag auf und blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit bestehen; sie ist vielleicht auch für die persistierenden pathologischen Enzymwerte von Bedeutung. Bei der Transplantation stellt die Lymphostase für die ischämisch geschädigte Leber ein ernsthaftes, nicht außer acht zu lassendes Problem dar. Wir beobachteten häufig bei der Verpflanzung konservierter Schweinelebern Lymphtropfen an der Oberfläche des Organs und den dilatierten Hiluslymphbahnen. Bei einem Fall von Humanlebertransplantation verzeichneten wir einen Ascitesabfluß durch die Bauchdrainage von mehr als 3000 ml pro Tag, dessen Proteingehalt über 2 g% lag, das bedeutet einen täglichen Proteinverlust von 60 g. Aus Zeitnot konnte keine sorgfältige Ligatur der bindegewebigen Verbindung zur Spenderleber bei der Entnahme - wie wir sie damals praktizierten - durchgeführt werden. Durch die ischämische Schädigung der Leber kommt es zur Ödembildung, besonders im postsinusoidalen Bereich. Die fortschreitende Stauung in den Sinusoiden und der Pfortader verursacht mit steigender Lymphlast in den Disse'schen Räumen und letztlich in den Leberbahnen starke lymphostatische Störungen. Daher sollte eine Ligatur der bindegewebigen Verbindungen zur Spenderleber bei der Entnahme auf ein Minimum beschränkt sein. Bei der Autotransplantation der Leber fand die Arbeitsgruppe von MOORE,

STUART (1967) eine Erweiterung der Sinusoide, Granulocyteninfiltration und Eosinophilie im Transplantat. Eine Woche nach der Verpflanzung zeigte sich eine Vakuolisierung und Nekrose der Hepatocyten, Ödembildung, fibroblastische Proliferation und Lymphbahnenerweiterung in den Portalfeldern. Drei bis sieben Wochen später fanden die Autoren die Lymphbahnen immer noch erweitert: Das Bindegewebe nahm zu, und die Fibrose war selbst nach 30 Wochen noch progredient. Die Autoren meinten, daß die Veränderung durch Adhäsionen der Leber an das Zwerchfell und den damit verbundenen partiellen Verschluß der V. cava inferior zu erklären ist. Die Befunde stimmen mit unseren Lymphostase-Versuchen überein, so daß ihre Ursache in einer Lymphbahnligatur zu sehen ist.

IV.3. Serumlipide

Bei verschiedenen Lebererkrankungen steigen im Serum einzelne Lipidfraktionen an (KATTERMANN, 1971; PHILLIPS, 1960). Bei der akuten und chronischen Abstoßungsreaktion des Lebertransplantates beobachteten wir einen Anstieg der einzelnen Fraktionen am 3. bis 7. und am 9. bis 15. Tag mit Ausnahme der Triglyzeride. CREMER et al. (1972) berichteten, daß nach Ligatur des Ductus thoracicus ein biphasischer Anstieg der Serumlipide auftritt: Phospholipide, Gesamtcholesterin und Triglyzeride erreichen den ersten Gipfel am 1. bis 3. Tag, den zweiten am 10. bis 12. Tag. Mit Ausnahme der Triglyzeride scheinen unsere Beobachtungen mit denen dieser Autoren übereinzustimmen. Ihre Tiere verloren aber im Gegensatz zu unseren an Gewicht, so daß die reichlich auftretenden Triglyzeride als die passagere Form eines extrahepatischen Depots für energiebedürftige Organe zu betrachten wären. Bei dem biphaisischen Anstieg lagen die Werte der Serumlipide durchschnittlich über der Norm, jedoch mit großer Streuung; die Lymphbahnunterbindung scheint damit auf die Serumlipidwerte wenig Einfluß auszuüben.

V. Zusammenfassung

Das eigentliche Leberparenchym enthält keine Lymphgefäße. Wie entscheidend dennoch ihre Bedeutung für den Säftekreislauf der Leber ist, welche gewaltige Eiweiß- und Flüssigkeitsmenge sie transportieren, zeigt eine Unterbrechung des Lymphkreislaufes in der Leber.
Um eine komplette Blockade der Leberlymphbahnen zu erzeugen, wurde eine neue Methode bei Hunden erprobt. Nach der Durchtrennung des Gallengangs wurde das Ligamentum hepatoduodenale nach Ligatur schrittweise durchtrennt, und zwar unter Schonung der V. portae und A. hepatica. Dabei wurde die A. gastroduodenalis durchtrennt. Die Adventitia beider Gefäße wurde durch Doppelligatur ebenfalls ausgeschaltet, so daß keine bindegewebige Kontinuität mehr zur Leber bestand. Das Gleiche unternahmen wir bei den restlichen Leberbändern, der Adventitia der suprahepatischen V. cava inferior sowie der bindegewebigen Verbindung zum Retroperitoneum. Danach war die Leber nur noch mit drei Gefäßen - Vena cava inferior, A. hepatica, V. portae - verbunden. Anschließend wurde wie bei der Lebertransplantation eine Cholezystoduodenostomie angelegt. Postoperativ nahmen wir die Untersuchungen der Leberchemie, der Serumlipidfraktionen sowie der Histomorphologie vor. Die Tiere wurden am 35. Tag getötet.
Biochemisch ergab sich bis zum 35. Tag eine Hepatocytenschädigung, am stärksten war diese 1 bis 2 Wochen nach der Operation. Die Serumlipidfraktionen, besonders die Phospholipid- und Cholesterin-Werte, stiegen zwischen dem 3. bis 5. und dem 9. bis 15. Tag über die Norm an.
Histologisch ergab sich schon nach 30 Minuten eine Erweiterung der Disse'schen Räume, sowie der Sinusoide und Ödembildung des periportalen Bindegewebes. Die stärksten histomorphologischen Veränderungen wurden zwischen dem 7. bis 21. Tag festgestellt. Am 35. Tag blieb nur eine Faservermehrung in den interlobulären Septen und den periportalen Feldern bestehen.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, beeinflußt die Lymphbahnunterbindung die Leberfunktion erheblich. Jede Erkrankung der Leber kann die extra- und intrahepatischen Lymphgefäße drosseln oder sogar verschließen und damit eine regionale Lymphostase erzeugen. Diese kann das von der Noxe bereits geschädigte Organ zusätzlich belasten.

D. LITERATUR

1. BARTELS, P.: Das Lymphgefäßsystem. Handbuch der Anatomie des Menschen. G. Fischer, Jena 1909

2. BARTOS, V., BRZEK, V.: Die Wirkung von Esberiven forte auf die Lymphströmung im Ductus thoracicus des Menschen. Wschr.Med.Klinik, 65 Jg., 39/1970

3. BENSON, J.A., KIM, K.S., BOLLMANN, J.L.: Extravascular diffusion of protein. Amer.J.Physiol. 182, 217 / 1955

4. BOLLMANN, J.L., FLOCK, E.V.: Cholesterol in intestinal and hepatic lymph in the rat. Amer.J.Physiol. 164, 480 / 1951

5. BOLLMANN, J.L., CLAUS, B.F., COHEN, P.P.: Electrophoretic and ultracentrifugal studies of rat liver lymph. Cancer Res. 14, 17 / 1954

6. CASLEY-SMITH, J.R.: The structure of normal small lymphatics. Quart.J.Exp.Physiol. 46, 106 / 1961

7. CASLEY-SMITH, J.R.: Endothelial permeability. II. The passage of particles through the lymphatic endothelium of normal and injured ears. Brit.J.Exp.Path. 46, 49 / 1965

8. CASLEY-SMITH, J.R., FÖLDI-BÖRCSÖK, E., FÖLDI, M.: The electronic microscopy of the effects of treatment with coumarin and by thoracic duct cannulation on thermal injuries. Brit.J.Exp.Path. 54, 1 / 1973

9. CLARK, E.R., CLARK, E.L.: Further observations on living lymphatic vessels in the transparent chamber in the rabbit's ear-their relation to tissue spaces. Amer.J.Anat. 52, 273 / 1933

10. COHNHEIM, J.: Über Entzündung und Eiterung. Virchows.Arch.pathol.Anat. 40, 1 / 1867

11. COLLARD, M.: Radiologische Studie über die Wirkung von Pharmaka auf die Lymphgefäße der unteren Extremitäten. Fortschr.Röntgenstrahel, Bd. 115, 5 Thieme 1971

12. COURTICE, F.C.: Chemistry of Lymph. In: Lymphgefäßsystem / Handbuch d. allgemeinen Pathologie, 3. Bd. 6. Teil. Springer-Verlag, Berlin-Hd-N-Y. 1972

13. COSSEL, L.: Elektromikroskopische Untersuchungen zur Frage des Disse'schen Raumes in der Leber. Klin.Wschr. 37, 743 / 1959

14. CREMER, H., MÜLLER, N., BECHTELSHEIMER, H.: Morphologische Untersuchungen im Serum nach Unterbindung des Ductus thoracicus bei Ratten. Virchows Arch.pathol.Anat. 355, 309 / 1972

15. CSILLIK, B., FÖLDI, M., SCHNEIDER, I., VARGA, J.F.: Histochemical and histological changes in the liver following experimental lymph congestion. Acta med.acad.sci.hung. 18: 399 (1962)

16. DRINKER, C.K., YOFFEY, J.M.: Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Harvard Univ. Press. Cambridge Mass. 1941

17. EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Springer, Wien, 1937

18. EPPINGER, H.: Permeabilitätspathologie. Springer, Wien, 1949

19. FEUER, G., GOLDBERG, L., GIBSON, K.I.: Liver response tests. VII. coumarin metabolism in relation to the inhibition of rat-liver glucose 6-phosphatase. Fd. Cosmet.Toxicol. 4, 157 / 1966

20. FÖLDI, M.: Erkrankungen des Lymphsystems. Witzstrock Baden-Baden/Brüssel 1971

21. FÖLDI, M.: Physiologie des Lymphgefäßsystems. Angiologica, 8, 212, 1971

22. FÖLDI, M.: Vitamin P and Lymphatics. Angiologica, Vol. 9, 375 / 1972

23. FÖLDI, M.: Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. In: Lymphgefäßsystem (Handb.d.allgemeinen Pathologie, 3. Band, 6. Teil). Springer-Verlag, Berlin-Hd-N-Y. 1972

24. FÖLDI-BÖRCSÖK, E.; CASLEY-SMITH, J.R.; FÖLDI, M.: The treatment of experimental lymphedema. Angiologica, 9, 92 / 1972

25. GERLACH, U.; THEMANN, H.; ZOLTAN, T.Ö.: Untersuchungen des Lipidstoffwechsels bei experimentellen Störungen der Lymphzirkulation. In: Ikterus, 58 - 63 / 1968

26. GRAU, H.: Vergleichende Anatomie des Lymphgefäßsystems. In: Lymphgefäßsystem: Handbuch d. allgemeinen Pathologie, 3. Band, 6. Teil. Springer-Verlag 1972

27. GREEN, H.D.; DWORKIN, R.M.; ANTOS, R.J.: Ischemic compression shock, with analysis of local fluid loss. Amer.J.Physiol. 142, 494 / 1944

28. HEIDENHAIN, R.: Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Arch. 49, 209 / 1891

29. HORSTMANN, E.: Über die funktionelle Struktur der mesenterialen Lymphgefäße. Morphol. Jahrb. 91, 483 / 1952

30. HORSTMANN, E.: Beobachtungen zur Motorik der Lymphgefäße. Pflügers Arch. 269, 511 / 1959

31. HOWELL, W.H.: The coagulation of lymph. Amer.J.physiol. 35, 483 / 1914

32. HUDACK, S.; MC MASTER, P.D.: Permeability of wall of lymphatic capillary. J. Exp.Med. 56, 223 / 1932

33. HUNTINGTON, G.S.; MC CLURE, C.F.W.: The development of the main lymph channels of the cat their relation of the venous system. Anat. Record 1, 36 / 1906/07

34. KAISERLING, H.; SOOSTMEYER, T.: Die Bedeutung des Nierenlymphgefäßsystems für die Nierenfunktion. Wien.klin.Wschr. 52, 1113 / 1939

35. HUTH, F.; WILDE, A; BERGER, S.; SCHULTEN, H.J.: Morphologische Beiträge zur Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems der Leber. Virchows Arch. Abt. A 351, 41 / 1970

36. KALIMA, T.V.: Experimental lymphatic obstruction in the ileum. Ann.Chir.Gyn.Fenniae 59, 187 / 1970

37. KAMPMEIER, O.F.: Ursprung und Entwicklungsgeschichte des Ductus thoracicus nebst Saccus jugularis und Cysterna chyli beim Menschen. Morph. Jb. 67, 157 / 1931

38. KATTERMANN, R.; ACHELIS, R.; WOLFRUM, D.I.: Leberschaden und Lipidstoffwechsel III. Lipidstoffwechsel bei der experimentellen Hepatitis an der Ratte. Acta hepato-spleno. 18, 153 / 1971

39. KLÜKEN, N.: Eine klinische Doppelblindstudie zum Versuch einer Objektivierung der Therapie mit Venopharmaka. Wschr. Therapiewoche 21, 1 / 1971

40. KÜHN, H.A.; HILDEBRAND, G.: Untersuchungen über die Leberlymphe. Klin.Wschr. 29, 785 / 1951

41. LANDIS, E.M.: Capillary pressure and capillary permeability. Physiol. Rev. 14, 404 / 1934

42. LARGIADER, F.: Organtransplantation. 2nd ed. Stuttgart, Thieme 1970

43. LIE, T.S.; SEIFERT, G.: Lymphostase der Hundeleber. Leber, Magen, Darm 4, Nr. 6 (1974) 313 - 316

44. LUDWIG, C.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig und Heidelberg 1858

45. MAJNO, G.; PALADE, G.E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electronic microscopic study. J. Biol. Biochem. Cytologgy, 11, 571 / 1961

46. MATHEWS, M.B.; DORFMANN, A.: Inhibition of hyaluronidase. In: Asboe-Hansen 1954

47. MAYERSON, P.: Permeability of lymphatic vessels. Amer.J.Physiol. 203, 98 / 1962

48. MC CARRELL, J.D.: The effects of hyperthermia and hypothermia on cervical lymphflow. Amer.J.Physiol. 130, 34 / 1940

49. MC CALLUM, W.: Die Beziehungen der Lymphgefäße zum Bindegewebe. Arch.Anat.Physiol.Anat.Abt. 273 / 1902

50. MC MASTER, P.D.: The relativ pressure within cutaneus lymphatic capillaries and the tissue. J. Exp.Med. 86, 293 / 1947

51. MEAD, J.A.R., SMITH, J.N., WILLIAMS, R.T.: Studies in Detoxication: The metabolism of hydroxycoumarins. Biochem. J. 68, 61 / 1958

52. MENKIN, V.: Studies on inflammation. I.-VII J.Exp.Med. 50-53 / 1929-31

53. MISLIN, H.: Die Motorik der Lymphgefäße und die Regulation der Lymphherzen. In: Lymphgefäßsystem, Hb. d. allgem. Path., 3. Bd., 6. Teil, Springer 1972

54. MUNK, I., FRIEDENTAL, H.: Über die Resorption der Nahrungsfette und den wechselnden Fettgehalt des Blutes nach Unterbindung des Ductus thoracicus. Zentralbl.Physiol. 15, 297 / 1901

55. PAPPENHEIMER, J.: Passage of molecules through capillary walls. Physiol. Reviews, 33, 387 / 1953

56. PHILLIPS, G.B.: The lipid composition of serum in patients with liver disease. J. clin. Invest. 39: 1939 / 1960

57 PFLEGER, L.: Histologie und Histopathologie cutaner Lymphgefäße der unteren Extremitäten I. Morphologie der cutanen Lymphgefäße. Arch.klin.exp. Dermatologie 221, 22 1964

58. PULLINGER, B.D., FLOREY, H.W.: Some observations on the structure and functions of lymphatics, their behaviour in local oedema. Brit. J.Exp.Path. 16, 49 / 1935

59. REICHERT, F.L.: The regeneration of the lymphatics. Arch.Surgery 13, 871 / 1926

60. ROSENFELD, L., OWEN, C.R., LANGOHR, J.L.: Circulation of the blood and lymph in frostbite and influence of therapeutic cold and warmth. Arch.Surgery 59, 1045 / 1949

61. RÖSSLE, R.: Über die seröse Entzündung der Organe. Virchows Arch. 311, 252 / 1944

62. ROY, C., BROWN, G.: The blood pressure and its variations in the arterioles, capillaries and smaller veins. J.Physiol. 2, 323 / 1879

63. RUSZNYAK, I., FÖLDI, M., SZABO, G.: Lymphologie: Physiologie und Pathologie der Lymphgefäße und des Lymphkreislaufes. Stuttgart 1969

64. SABIN, F.R.: Further evidence on the origin of the lymphatic endothelium from the endothelium of the blood vascular system. Anat. Record, 2, 46 / 1908

65. SANDMANN, W.: Cumarin-Kombination bei Durchflußstörungen venöser und lymphatischer Genese. Ärztl. Praxis, Jg. 23, 78 / 1971

66. SHDANOW, D.A.: Zur Lösung der Streitfragen über die funktionelle Morphologie des Lymphgefäßsystems. Anat.Anz. 111, 50 / 1962

67. STARLING, E.H.: The fluids of the body. The Herter Lectures.W.T.Keener & Co. Chicago 1909

68. STUART, F.P., TORRES, E., HESTER, W.J., DAMMIN, G.J., MOORE, F.D.: Orthotopic autotransplantation and allotransplantation of the liver - Functional and structural patterns in the dog. Ann. Surg. 165, 325 / 1967

69. SZABO, G., MAGYAR, Z.: Die Permeabilität der Kapillaren im ischämischen Schock. Acta.Med.Acad.Sci.Hung. 8, 287 / 1955

70. SZABO, G., MAGYAR, Z.: The effect of total body irradiation on capillary permeability. Changes of water and electrolyte content and of intraorganic plasma protein spaces. Acta.Med.Acad.Sci.Hung. 23, 243 / 1967

71. THREEFOOT, S.A., KOSSOVER, M.F.: Lymphaticovenous communications in man. Arch.Int.Med. 117, 213 / 1966

72. TUNNER, W.S., CARBONE, P.P., BLAYLOCK, W.K.: Effect of thoracic duct lymph drainage on the immune response in man. Surg.,Gyn.,Obst. 121, 334 / 1965

73. VALLEE, L.: Autotransplantation of the canine heart. Surg.,Gyn.,Obst. 115, 299 / 1962

74. VARGA, L., BACKHAUS, R., FÖLDI, M.: Die Verteilung heterologer Serumproteine im Blutserum und in der Lymphe. Z.exp.Med. 136, 547 / 1963

Herrn Professor Dr. T.S. LIE möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die hilfreiche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit und bei der Abfassung des Manuskriptes herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Am 23.4.1943 wurde ich, Georg S e i f e r t , als Sohn des Landwirts Alfons Seifert und seiner Ehefrau Anna, geb. Scholz, in Birngrütz/Schlesien geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bad Lauchstädt bei Halle/ Saale von 1949 bis 1954 und 1955 bis 1956 in Frille bei Minden, bestand ich 1956 die Aufnahmeprüfung für die Sexta des Gymnasiums Theodorianum zu Paderborn.
Nach bestandenem Abitur 1964 studierte ich Philosophie und Theologie an den Hochschulen Paderborn und München. Abschlußexamen 1968. Beginn des Medizinstudiums an der Universität Bonn 1969. Medizinisches Staatsexamen 1975.

Zur Zeit bin ich Medizinal-Assistent an der Chirurgischen Universitäts-Klinik zu Bonn.